

УДК 61:575.17:599.9

КЛИНИЧЕСКАЯ ПОПУЛЯЦИОННАЯ ГЕНЕТИКА НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ СРЕДИ ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ КАРАЧАЕВО-ЧЕРКЕССКОЙ РЕСПУБЛИКИ

© 2019 г. Р. А. Зинченко^{1,2,*}, В. В. Кадьшев¹, В. А. Галкина¹, Е. Л. Дадали^{1,2}, Л. К. Михайлова³,
А. В. Марахонов¹, Н. В. Петрова¹, Н. Е. Петрина¹, Г. И. Ельчинова¹,
О. Ю. Александрова⁴, С. И. Куцев^{1,2}, Е. К. Гинтер¹

¹Медико-генетический научный центр, Москва, 115522 Россия

²Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, 117997 Россия

³Центральный научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии
им. Н.Н. Приорова, Москва, 127299 Россия

⁴Московский областной научно-исследовательский клинический институт
им. М.Ф. Владимирского, Москва, 129110 Россия

*e-mail: renazinchenko@mail.ru

Поступила в редакцию 28.01.2019 г.

После доработки 15.02.2019 г.

Принята к публикации 18.02.2019 г.

Представлены результаты генетико-эпидемиологического исследования моногенных наследственных болезней (НБ) среди детского населения Карачаево-Черкесской Республики. Численность обследованного населения составила 410368 человек (г. Черкесск и 10 сельских районов), в том числе 90739 детей (22.11%). Обследование населения проведено по оригинальному протоколу генетико-эпидемиологических исследований (разработка ФГБНУ “МГНЦ”), позволяющему регистрировать не менее 3500 НБ и синдромов. У детского населения зарегистрированы 183 нозологические формы НБ (922 больных из 764 семей): 100 с АД наследованием (459 больных из 366 семей), 60 с АР (372 больных из 326 семей) и 23 с Х-сц. (91 больной из 72 семей). Определена структура разнообразия и описаны частые НБ в соответствии с основной классификацией по органному и системному типам заболевания: неврологические, офтальмологические, генодерматозы, скелетные, наследственные синдромы, прочая патология. Разнообразие частых НБ составило 55 нозологий (30.05%) – число больных данной группы 739 (80.15% больных детей). Рассчитана отягощенность городского и сельского детского населения АД, АР и Х-сц. патологией, определены различия в ее значениях. На основании проведенных корреляций между показателями груза и значениями F_{ST} предположены причины выявленной дифференциации субпопуляций.

Ключевые слова: генетическая эпидемиология, детское население, груз и разнообразие наследственных болезней, частота встречаемости, Карачаево-Черкесская Республика.

DOI: 10.1134/S0016675819080186

Оценка груза и разнообразия моногенных наследственных болезней (НБ) среди детского населения актуальна, так как позволяет получать фундаментальные знания и ориентирует здравоохранение на региональные программы для возможности снижения детской инвалидности и смертности. Частота НБ составляет в среднем 5–20 на 1000 новорожденных [1]. Основной груз НБ в популяциях человека приходится именно на контингент детей и включает как врожденную патологию, так и манифестирующие заболевания в детском возрасте. Дебют большинства (около 90%) неврожденных НБ приходится на возраст до 18 лет [2]. Имеющиеся в России регистры учитывают ограниченное число нозологических форм:

врожденные пороки развития, пять форм неонатального скрининга и 24 орфанных заболевания. Данная ситуация предполагает, что часть пациентов оказывается недиагностированной и соответственно они не получают квалифицированной медико-генетической помощи. Тем не менее моногенная наследственная патология характеризуется широким разнообразием клинических и генетических форм. По данным ОММ [3], на сегодняшний день описано 24859 фенотипов (нозологических форм, белков, генов и т.д.), из которых собственно к НБ относятся около 8000 (6340 с описанной молекулярно-генетической природой). Разработка единых профилактических программ значительно осложняется наличием выраженной диффе-

ренциации между популяциями/этнотипами в разнообразии, частоте встречаемости и значениях суммарного груза НБ [4].

Настоящая статья продолжает серию публикаций по медико-генетическому изучению детского населения России и посвящена генетико-эпидемиологическому анализу НБ среди детей Карачаево-Черкесской Республики (КЧР). В более ранних публикациях описаны исследования по НБ в Ростовской области, Республика Башкортостан, Чувашия, Удмуртия, Татарстан, в которых показана высокая частота встречаемости НБ у детей – 1–2% [5–7].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материал собран в процессе генетико-эпидемиологического исследования населения десяти районов и г. Черкесска КЧР. Суммарная численность обследованного населения региона составила 410368 человек, из которых 90739 дети (полных 17 лет). Доля детского населения в обследованных популяциях в среднем составила 22.11%: в г. Черкесске – 17.75% (24651 детей), Усть-Джегутинском районе – 26.44% (11473), Карачаевском – 28.00% (9940), Малокарачаевском – 25.30% (9257), Прикубанском – 22.54% (6211), Урупском – 20.83% (3765), Зеленчукском – 19.34% (8431), Абазинском – 22.73% (3326), Хабезском – 27.44% (6991), Адыге-Хальбском – 25.07% (2802) и Ногайском – 25.15% (3892). Национальный состав всего населения Республики распределен следующим образом: карачаевцы (40%), русские (32%), черкесы (12%), абазинцы (8%), ногайцы (3.5%) и суммарно представители других национальностей (3.5%).

Обследование населения проведено независимо от национальности и возраста пациентов, в соответствии с протоколом генетико-эпидемиологических исследований (разработка ФГБНУ “МГНЦ”) [8]. Осмотр пациентов и постановка диагнозов НБ проведены в экспедиционных условиях высококвалифицированными врачами-специалистами различного профиля из г. Москвы (неврологом, офтальмологом, генетиком, педиатром, ЛОР-врачом, ортопедом, дерматологом). Используются методы медицинской и популяционной генетики: клинический осмотр, генеалогические данные, параклинические методы (МРТ, КТ, ЭЭГ, РН, миографии, биопсии и т.д.) и лабораторные исследования (биохимические, цитогенетические и молекулярно-генетические). Хромосомная и мультифакториальная патологии исключены из расчета отягощенности НБ. Родители пациентов подписали письменное информированное согласие на добровольное участие в исследовании, осмотр, забор и использование биологического материала, публикацию в печати. Исследование одобрено Этическим комитетом ФГБНУ “МГНЦ” (протокол № 7 от 20.12.2015).

Учитывая гетерогенность многих НБ, проведен сегрегационный анализ для проверки соответствия отнесения семей с НБ к определенному типу наследования (аутосомно-доминантному (АД), аутосомно-рецессивному (АР)) [9, 10]. Для семей с АД наследованием сегрегационная частота составила $p = 0.51 \pm 0.09$ (при ожидаемой 0.50), для группы семей с АР типом наследования показатель сегрегационной частоты составил $p = 0.22 \pm 0.05$ (при ожидаемой 0.25), вероятность регистрации $\pi = 0.86$, доля спорадических случаев 0.09 ± 0.01 . Данный анализ выделил группу моногенных заболеваний и позволил нам провести дальнейший анализ груза и нозологического спектра [9, 10].

Нозологический спектр частых НБ, выявленных среди детей, представлен в виде реестра заболеваний в соответствии с основной классификацией по органному и системному типам заболевания: неврологические, офтальмологические, генодерматозы, скелетные, наследственные синдромы, прочая патология (наследственные болезни обмена веществ, болезни крови, сурдологические и т.д.). 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 [3]. Сравнительный анализ проведен с данными о разнообразии и частоте встречаемости (на 100000 детей) НБ по результатам предыдущих исследований детского населения в РФ (Республиках Чувашия, Удмуртия, Башкирия, Татарстан, Ростовской области) [5–7], а также с регистром Орфанет, в котором представлены средние значения распространенности заболеваний по странам Европы [11]. Груз АД и АР заболеваний рассчитан как число выявленных больных детей на 1000 детского населения, а X-сцепленных (X-сц.) заболеваний – на 1000 мальчиков. Для изучения генетической взаимосвязи между различными параметрами использована программа Statistica 10.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате медико-генетического обследования населения КЧР выявлено 1849 больных из 1295 семей с различной наследственной патологией, для которых были составлены медицинские карты с полным описанием клинико-генетического статуса, анамнеза и родословной. Далее из материала выделены пациенты детского возраста – 922 из 764 семей. Суммарная доля больных детей с НБ от общего числа выявленных пациентов всех возрастных групп составила 49.86%, что схоже с аналогичными данными в других ранее изученных популяциях РФ [5–7].

В табл. 1 представлены структура нозологического спектра и частота встречаемости НБ, определенные в соответствии с основной класси-

Таблица 1. Структура разнообразия и распространенность наследственной патологии по основным нозологическим формам и типам наследования у детского населения Карачаево-Черкесской Республики

Нозологическая форма	АД патология			АР патология			Х-сц. патология*			Суммарно		
	Ф (%)	Б (%)	ЧВ	Ф (%)	Б (%)	ЧВ	Ф (%)	Б (%)	ЧВ	Ф (%)	Б (%)	ЧВ
Неврология	18 (18)	64 (13.9)	1 : 1418	13 (21.7)	84 (22.6)	1 : 1080	8 (34.8)	54 (59.3)	1 : 840	39 (21.3)	202 (21.9)	1 : 449
Болезни глаз	18 (18)	69 (15.0)	1 : 1315	12 (20.0)	33 (8.9)	1 : 2750	3 (13.0)	3 (3.3)	1 : 15123	33 (18.0)	105 (11.4)	1 : 864
Болезни кожи	8 (8)	37 (8.1)	1 : 2452	1 (1.7)	9 (2.4)	1 : 10082	2 (8.7)	9 (9.9)	1 : 5041	11 (6.0)	55 (5.9)	1 : 1650
Скелетная	22 (22)	62 (13.5)	1 : 1463	3 (5.0)	7 (1.9)	1 : 12963	0	0	0	25 (13.7)	69 (7.5)	1 : 1315
Синдромы	26 (26)	205 (44.7)	1 : 4425	20 (33.3)	43 (11.6)	1 : 2110	5 (21.7)	14 (15.4)	1 : 3240	51 (27.9)	262 (28.4)	1 : 346
Прочая	8 (8)	22 (4.8)	1 : 4125	11 (18.3)	196 (52.7)	1 : 463	5 (21.7)	11 (12.1)	1 : 4125	24 (13.1)	229 (24.8)	1 : 396
ИТОГО	100	459	1 : 198	60	372	1 : 244	23	91	1 : 499	183	922	1 : 99

Примечание. Ф – число нозологических форм; Б – число больных; ЧВ – частота встречаемости; * – частота встречаемости рассчитана на численность мальчиков.

фикацией по органному и системному типам заболевания.

Как следует из табл. 1, разнообразие НБ среди детей составило 183 заболевания, включая 100 нозологических форм с АД патологией (459 больных из 366 семей), 60 с АР типом наследования (372 больных из 326 семей) и 23 с Х-сц. патологией (91 мальчик из 72 семей). Как по числу больных, так и по числу нозологических форм преобладают пациенты с АД типом наследования. Частота встречаемости АД патологии составила 1 : 198 детей, АР – 1 : 244, Х-сц. – 1 : 499 мальчиков.

Наибольшее число заболеваний (табл. 1) зарегистрировано в группе пациентов с наследственными синдромами – 51 нозологическая форма (27.9% от выявленных нозологий). В этой же группе выявлено максимальное число больных – 262 (28.4%). Частота встречаемости наследственных синдромов в КЧР среди детей составила 1 : 346.

Разнообразие наследственных неврологических заболеваний составило 39 болезней (21.3%) и вышло на второе место по числу нозологических форм. Число пациентов в данной группе составило 202 (21.9%). Частота встречаемости – 1 : 449 детей. Преобладали пациенты с АР наследованием заболевания, что в случае первого ребенка в семье представляет сложность в прогнозировании заболевания. Эта группа пациентов с тяжелым течением болезни, сниженной приспособленностью и выживаемостью.

На третьем месте по числу выявленных заболеваний у детей КЧР определена группа наследственной офтальмопатологии: 33 нозологические

формы (18.0%) – 105 больных (11.4%). Частота встречаемости пациентов с наследственными заболеваниями глаз составила 1 : 864. Данная группа пациентов при раннем выявлении и лечении заболевания характеризуется высокой выживаемостью и приспособленностью генотипов, приближающейся к 1.

24 (13.1%) нозологические формы диагностированы с прочей патологией (болезни крови, обмена веществ, наследственное снижение слуха) – 229 больных (24.8%). В данной группе преобладали пациенты с АР наследованием заболевания – 196 больных (52.7%). Большинство пациентов этой группы выявлены при скрининге новорожденных, поэтому дети получают необходимое лечение или заместительную диетотерапию, что способствует адекватной медико-социальной адаптации в обществе.

Наследственная патология скелета представлена 25 нозологическими формами (13.7%) – 69 больных (7.5%). Пациенты с наследственными скелетными заболеваниями часто имеют инвалидность, но в большинстве случаев приспособленность генотипов снижена незначительно.

Анализ нозологического спектра (табл. 2) показал, что 55 нозологических форм являются частыми (частота встречаемости выше, чем 1 : 30000). Число больных с этими заболеваниями составило 739 детей (80.15%). Анализ данной группы актуален, так как позволит ориентировать здравоохранение региона на снижение и контроль груза НБ и разработку профилактических программ.

В табл. 2 представлено также разнообразие частых НБ, выявленных у детей КЧР. Частота

встречаемости для возможности сравнения полученных результатов с ранее изученными популяциями РФ [5–7] и Европы [11] рассчитана на 100000 детей.

Как следует из табл. 2, большинство неврологических заболеваний зарегистрированы у детей КЧР со схожими в других популяциях значениями частоты встречаемости. С более высокой распространенностью зарегистрированы несиндромальная умственная отсталость с АР и X-сц. наследованием. Два заболевания — наследственная моторно-сенсорная нейропатия типа 2Е и ранняя эпилептическая энцефалопатия типа 4 выявлены нами впервые при проведении исследований в РФ. Диагноз для обоих заболеваний подтвержден молекулярно-генетическими методами (NGS — анализ с последующей валидацией при прямом секвенировании по Сэнгеру) [12].

Частые наследственные заболевания с патологией глаз, генодерматозы и заболевания скелета, выявленные у детей КЧР, уже встречались в ранее изученных популяциях России и распространенность заболеваний соответствует показателям в популяциях РФ и Европы.

Среди наследственных синдромов выявлены три синдрома с более высокими значениями частоты встречаемости, чем в других популяциях РФ и Европы: Элерса-Данло, Жильбера (с клиническими проявлениями болезни) и Аарскога.

В группе прочей патологии с высокой распространенностью выявлены болезнь Виллебранда, гемолитическая несфероцитарная анемия (недостаточность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы), муковисцидоз и фенилкетонурия/гиперфенилаланинемия. Последние два заболевания показали локальное накопление. Методами ПДРФ и секвенирования по Сэнгеру диагноз подтвержден на молекулярно-генетическом уровне, установлены генотипы и определены возможные причины накопления, о чем подробно описано в наших публикациях [13–15].

Таким образом, разнообразие НБ у детей КЧР схоже со спектром НБ в других регионах РФ, но для некоторых нозологических форм определены накопление и регион-специфичность.

Значения отягощенности наследственных болезней среди детского населения КЧР

Рассчитана отягощенность (на 1000 детей) детского населения КЧР основными типами НБ (АД, АР и X-сц.), представленная в табл. 3. Как следует из табл. 3, значения груза НБ у детей субпопуляций КЧР варьируют в широких пределах — от 5.56 ± 0.45 (1 : 197) в г. Черкесске до 24.33 ± 3.42 (1 : 54) в сельской местности Абазинского района. Анализ отягощенности детского населения 21 субпопуляцией показал, что в сельской местно-

сти груз всеми типами НБ почти в 2 раза выше, чем в городах и райцентрах ($\chi^2_{АД} = 64.23$; $\chi^2_{АР} = 45.99$; $\chi^2_{X-сц.} = 19.47$; $\chi^2_{Tot} = 128.12$; $d.f. = 20$, $P < 0.05$), что характерно для популяций РФ.

Изучение возможных причин дифференциации популяций КЧР по грузу НБ у детей

Ранее дифференциация груза НБ в различных популяциях России была показана как резонанс на различия в генетической структуре [8, 16]. С целью выяснения, какие популяционно-генетические механизмы отвечают за генетическую дифференциацию популяций КЧР по грузу НБ у детей, медико-генетическое исследование одновременно сопровождалось популяционно-генетическим. Генетическая структура исследуемых популяций хорошо описывается методом изонимии, позволяющим получать практически несмещенные значения случайного инбридинга Райта (F_{ST}) для населения соответствующей субпопуляции [17]. Значения F_{ST} по сельским субпопуляциям почти в 2 раза оказались выше, чем по городским, и составили: в г. Черкесске 0.00017, в Усть-Джегутинском районе — в “городе” 0.001, в “селе” 0.0042, в Карачаевском 0.0014 и 0.0112 соответственно, в Малокарачаевском 0.0046 и 0.0062, в Прикубанском 0.0007 и 0.0036, в Урупском 0.0012 и 0.0009, в Зеленчукском 0.0032 и 0.0005, в Абазинском 0.0024 и 0.0058, в Хабезском 0.0048 и 0.0089, в Адыге-Хальбском 0.0003 и 0.0047, в Ногайском 0.0013 и 0.007 [18]. В результате проведенного корреляционного анализа получены высокие значения коэффициентов корреляции между показателями груза АД, АР патологией среди детского населения и величиной F_{ST} ($r = 0.62 \pm 0.19$ и $r = 0.70 \pm 0.16$ соответственно). В случае X-сц. патологии определены значимые, но более низкие коэффициенты корреляции с показателями груза и F_{ST} ($r = 0.49 \pm 0.20$). Коэффициент корреляции между суммарным грузом (АД, АР и X-сц.) и уровнем F_{ST} составил $r = 0.71 \pm 0.16$. Поскольку значения F_{ST} являются мерой генетического дрейфа, высокие значения коэффициентов корреляции между случайным инбридингом и грузом НБ у детей КЧР позволяют предположить, что генетический дрейф, вероятно, является одним из ведущих факторов, определяющих дифференциацию популяций детей в КЧР по грузу НБ. В этом отношении КЧР схожа с остальными популяциями России и большинством популяций Европы [4, 8, 16].

Таким образом, проведенное генетико-эпидемиологическое исследование НБ среди детского населения КЧР позволило выявить и описать разнообразие НБ, которое составило 183 заболевания, из которых 55 нозологий являются частыми

Таблица 2. Нозологический спектр и распространенность (на 100000 детей) частых наследственных болезней, выявленных среди детского населения Карачаево-Черкесской Республики

№ п/п	№ OMIM	Диагноз	Тип наследования	Число больных	Распространенность		
					КЧР	ЕРФ	Orfanet
Наследственные неврологические заболевания							
1	162200	Нейрофиброматоз, тип I	АД	12	13.22	11.52	33.3*
2	607684	Наследственная моторно-сенсорная нейропатия, тип 2Е	АД	5	5.51	2.94	25.0
3	PS 191100	Туберозный склероз	АД	5	5.51	6.10	12.0
4	612164	Ранняя эпилептическая энцефалопатия, тип 4	АД	8	8.82	н/д	н/д
5	182940	Каудальной регрессии синдром	АД	5	5.51	1.36	н/д
6	PS 156200	Несиндромальная умственная отсталость	АД	12	13.22	14.46	н/д
7	PS 249500	Несиндромальная умственная отсталость	АР	61	67.23	40.45	н/д
8	PS 251200	Микроцефалия, олигофрения	АР	7	7.71	11.30	н/д
9	PS 309530	Х-сцепленная умственная отсталость	Х-сц.	35	77.14	40.42	н/д
10	300624	Синдром хрупкой Х-хромосомы	Х-сц.	6	13.22	4.52	32.5
11	310200	Прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна	Х-сц.	5	11.02	9.94	15.1*
12	300376	Прогрессирующая мышечная дистрофия Беккера	Х-сц.	2	4.41	1.91	н/д
13	307000	Гидроцефалия с умственной отсталостью	Х-сц.	3	6.61	2.26	3.6*
Наследственные заболевания органа зрения							
14	PS 116200	Врожденная катаракта	АД, АР	21 4	23.14 4.41	15.59 6.78	н/д
15	178300	Врожденный птоз	АД	8	8.82	11.30	н/д
16	156850	Микрофтальм, микрокорнея, катаракта	АД	4	4.41	1.81	н/д
17	165550	Гипоплазия/атрофия зрительных нервов	АД	6	6.61	2.26	3.3
18	180200	Ретинобластома	АД	7	7.71	2.94	6.0
19	268000	Болезнь Штаргардта	АР	7	7.71	5.42	10.0
20	137750	Наследственная ювенильная глаукома	АД	6	6.61	0.90	3.6
21	PS 251600	Микрофтальм, микрокорнея	АР	12	11.78	4.75	5.3
Наследственные генодерматозы							
22	146700	Вульгарный ихтиоз	АД	10	11.02	30.05	20–25
23	308100	Ихтиоз, Х-сцепленный рецессивный	Х-сц.	8	17.63	15.37	16.6
24	148700	Ладоно-подошвенный гиперкератоз	АД	19	20.94	15.82	2.5–50
25	PS 242300	Ихтиозиформная эритродермия небуллезная	АР	9	9.92	4.52	15
Наследственные заболевания скелета							
26	100800	Ахондроплазия	АД	4	4.41	4.29	4*
27	174200	Полидактилия, постаксиальная	АД	8	8.82	7.91	н/д
28	174500	Полидактилия, преаксиальная, тип 2	АД	4	4.41	2.03	н/д
29	133700	Экзостозная хондродисплазия	АД	4	4.41	3.62	н/д
30	181800	Идиопатический сколиоз	АД	5	5.51	6.10	25*
31	PS 183600	Эктродактилия	АД	7	7.71	4.52	5.4*
32	PS 166200	Несовершенный остеогенез	АД	7	7.71	7.91	10*
33	PS 104500	Несовершенный амелогенез	АД	4	4.41	0.90	н/д

Таблица 2. Окончание

№ п/п	№ OMIM	Диагноз	Тип наследования	Число больных	Распространенность		
					КЧР	ЕРФ	Orfanet
Наследственные синдромы							
34	PS 309510	Синдром Аарскога	X-сц.	8	17.63	9.49	0.5*
35	164210	Синдром Гольденхара	АД	5	5.51	3.62	2.9*
36	251800	Синдром микротии с атрезией наружных слуховых проходов и кондуктивной глухотой	АР	5	5.51	4.29	15.5*
37	261800	Синдром Пьера-Робена	АР	5	5.51	1.81	5
38	143500	Синдром Жильбера	АР	5	5.51	2.26	н/д
39	252100	Синдром оро-фацио-дигитальный, тип 2	АР	4	4.41	1.81	н/д
40	154700	Синдром Марфана	АД	4	4.41	8.59	15.0*
41	PS 163950	Синдром Нунен	АД	4	4.41	5.20	5
42	312750	Синдром Ретта	X-сц.	3	6.61	3.16	10
43	185300	Синдром Штурге-Вебера	АД	5	5.51	4.29	3.5*
44	130000, 130050, 130080	Синдром Элерса-Данло	АД	78	85.96	32.99	28, 14, 10
Прочая наследственная патология							
45	193400	Болезнь Виллебранда	АД	12	13.22	3.16	12.5*
46	PS 262400	Гипофизарный нанизм	АР	6	6.61	5.20	3.9
47	261600	Фенилкетонурия	АР	66	72.74	21.69	10.0*
48	219700	Муковисцидоз	АР	22	24.25	7.68	7.4*
49	230400	Галактоземия	АР	4	8.82	0.90	
50	202010	Адреногенитальный синдром	АР	5	5.51	2.49	6.7*
51	PS 220290	Нейросенсорная несиндромальная тугоухость	АР	56	61.72	59.43	50*
52	PS 203100	Альбинизм, глазо-кожная форма	АР	5	5.51	5.42	5.9
53	274400	Врожденный гипотиреоз	АР	28	30.86	11.7	37.5*
54	300908	Гемолитическая несфероцитарная анемия (недостаточность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы)	X-сц.	4	8.82	1.81	н/д
55	306700	Гемофилия А	X-сц.	4	8.82	10.39	11.25*

Примечание. В графе № OMIM [3] – номера заболеваний по международному каталогу В. Мак Кьюсика; PS – фенотипическая серия заболеваний гетерогенной группы по OMIM; КЧР – Карачаево-Черкесская Республика; 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.

(30.05%). Группа частых заболеваний аккумулирует основную часть больных с НБ (более 80%).

Суммарная распространенность НБ среди детей КЧР оказалась высокой и составила 1 : 98 детей. Аналогичные данные получены нами и при обследовании детей в других регионах РФ (в Татарстане 1 : 103, Башкирии 1 : 146, Чувашии 1 : 200, Удмуртии 1 : 173, Ростовской области 1 : 143) [5–7]. Если учесть, что используемый в генетико-эпидемиологических исследованиях протокол

позволяет выявлять примерно половину всех известных на настоящий момент НБ, то суммарная частота встречаемости НБ среди детей оказывается очень высокой и составляет 1–2% детского населения страны. На основании проведенных корреляций между показателями груза и значениями F_{ST} предположено, что дрейф генов является одним из ведущих факторов микроэволюционного процесса, который отражается на размерах груза у детей КЧР и определяет причины дифференци-

Таблица 3. Отягощенность наследственной патологией детского населения (на 1000 обследованных детей) в 10 районах и г. Черкесске Карачаево-Черкесской Республики

Субпопуляция	Численность	Отягощенность на 1000 детей/мальчиков*				ЧВ
		АД	АР	Х-сц.*	суммарно	
Города и райцентры						
г. Черкесск	24651	2.72 ± 0.33	1.87 ± 0.27	0.97 ± 0.28	5.56 ± 0.45	1 : 197
г. Усть-Джегута	8473	3.42 ± 0.63	3.19 ± 0.61	0.94 ± 0.47	7.55 ± 0.91	1 : 141
г. Карачаевск	5780	2.08 ± 0.60	2.77 ± 0.69	1.73 ± 0.77	6.57 ± 0.99	1 : 175
г. Учкёкен	3217	5.60 ± 1.32	5.28 ± 1.28	2.49 ± 1.24	13.37 ± 1.93	1 : 82
п. Кавказский	858	4.66 ± 2.33	3.50 ± 2.02	2.33 ± 2.33	10.49 ± 3.28	1 : 107
ст. Преградная	1265	3.95 ± 1.76	3.16 ± 1.58	3.16 ± 2.23	10.28 ± 2.61	1 : 115
ст. Зеленчукская	3281	4.27 ± 1.14	4.27 ± 1.14	0	8.53 ± 1.61	1 : 117
с. Псыж	1764	6.24 ± 1.87	2.83 ± 1.27	2.27 ± 1.6	11.34 ± 2.39	1 : 98
с. Хабез	1602	4.99 ± 1.76	4.37 ± 1.65	2.50 ± 1.76	11.86 ± 2.56	1 : 94
а. Адыге-Хабль	723	6.92 ± 3.08	2.77 ± 1.95	0	9.68 ± 3.64	1 : 103
с. Эркин-Шахар	1092	13.74 ± 3.52	2.75 ± 1.58	1.83 ± 1.83	18.32 ± 3.96	1 : 57
Средневзвешенное по городу	52706	3.57 ± 0.26	2.73 ± 0.23	1.25 ± 0.22	7.55 ± 0.36	1 : 144
Сельские субпопуляции, районы						
Усть-Джегутинский	3000	8.00 ± 1.63	7.67 ± 1.59	2.67 ± 1.33	18.33 ± 2.36	1 : 59
Карачаевский	4160	8.89 ± 1.46	7.21 ± 1.31	2.40 ± 1.07	18.51 ± 2.02	1 : 58
Малокарачаевский	6040	7.62 ± 1.12	7.45 ± 1.11	2.65 ± 0.94	17.72 ± 1.63	1 : 61
Прикубанский	5353	5.42 ± 1.00	4.86 ± 0.95	2.99 ± 1.06	13.26 ± 1.47	1 : 85
Урупский	2500	4.80 ± 1.38	4.40 ± 1.32	3.20 ± 1.60	12.4 ± 2.07	1 : 93
Зеленчукский	5150	4.85 ± 0.97	4.27 ± 0.91	2.72 ± 1.03	11.84 ± 1.42	1 : 95
Абазинский	1562	7.68 ± 2.21	5.12 ± 1.81	11.52 ± 3.82	24.33 ± 3.42	1 : 54
Хабезский	5389	10.39 ± 1.38	5.20 ± 0.98	2.97 ± 1.05	18.56 ± 1.76	1 : 59
Адыге-Хальбский	2079	4.33 ± 1.44	1.92 ± 0.96	1.92 ± 1.36	8.18 ± 1.86	1 : 139
Ногайский	2800	12.14 ± 2.07	5.71 ± 1.51	3.57 ± 1.59	21.43 ± 2.62	1 : 51
Средневзвешенное	38033	7.47 ± 0.44	5.52 ± 0.38	3.21 ± 0.41	16.20 ± 0.62	1 : 68
Средневзвешенное значение по популяциям России						
Карачаево-Черкесия	90739	5.20 ± 0.24	3.90 ± 0.21	2.29 ± 0.22	11.40 ± 0.33	1 : 98
Республика Татарстан	57648	5.43 ± 0.31	3.31 ± 0.24	2.01 ± 0.26	10.75 ± 0.41	1 : 103
Чувашская Республика	67863	2.43 ± 0.19	2.18 ± 0.18	0.80 ± 0.15	5.41 ± 0.27	1 : 200
Удмуртская Республика	60197	3.22 ± 0.23	1.81 ± 0.15	1.50 ± 0.22	6.69 ± 0.31	1 : 173
Республика Башкортостан	64935	3.87 ± 0.24	2.51 ± 0.20	0.92 ± 0.17	7.30 ± 0.32	1 : 146
Ростовская область	101845	3.49 ± 0.18	2.71 ± 0.16	1.02 ± 0.14	7.22 ± 0.26	1 : 149

Примечание. АД – аутосомно-доминантный тип наследования; АР – аутосомно-рецессивный тип наследования; Х-сц. – Х-сцепленный тип наследования; ЧВ – частота встречаемости; г. – город, п. – поселок, ст. – станица, с. – село, а – аул.

ции субпопуляций. Спектр НБ у детей КЧР схож с разнообразием НБ в других популяциях РФ, однако для ряда форм отмечены специфичность и высокие значения частоты встречаемости, что предполагает создание региональных профилактических программ.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект № 18-015-00090) и Государственного задания Министерства образования и науки РФ.

Все процедуры, выполненные в исследовании с участием людей, соответствуют этическим стандартам институционального и/или национально-го комитета по исследовательской этике и Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующим изменениям или сопоставимым нормам этики.

От каждого из включенных в исследование участников было получено информированное добровольное согласие.

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Passarge E.* Color Atlas of Genetics. George Thieme Verlag Stuttgart. 5th ed. N.Y., USA, 2017. 474 p.
2. *Бочков Н.П.* Генетика в практике педиатра // Педиатрия. 2004. № 5. С. 13–18.
3. Online Mendelian Inheritance in Man. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/OMIM> (Updated: January, 2019).
4. *Wu Dong-Dong, Zhang Ya-Ping.* Different level of population differentiation among human genes // BMC

- Evol. Biol. 2011. V. 11(16).
<https://doi.org/10.1186/1471-2148-11-16>
5. Бессонова Л.А., Ельчинова Г.И., Зинченко Р.А. Популяционная генетика наследственных болезней среди детского населения республик Башкортостан, Чувашия и Удмуртия // Генетика. 2012. Т. 48. № 5. С. 644–654.
 6. Зинченко Р.А., Ельчинова Г.И., Ветрова Н.В. и др. Эпидемиология наследственных болезней среди детского населения 12 районов Ростовской области. Отягощенность наследственных болезней и генетическая структура популяции // Мед. генетика. 2013. Т. 12. № 5. С. 21–28.
 7. Зинченко Р.А., Васильева Т.А., Ельчинова Г.И. и др. Эпидемиология наследственных болезней среди детского населения 8 районов Республики Татарстан // Якутский мед. журн. 2014. № 2. С. 17–19.
 8. Гинтер Е.К., Зинченко Р.А., Ельчинова Г.И. и др. Роль факторов популяционной динамики в распространенности наследственной патологии в российских популяциях // Мед. генетика. 2004. Т. 3. № 12. С. 548–555.
 9. Cavalli-Sforza L.L., Bodmer W.F. The Genetics of Human Populations. San Francisco: Freeman W.H. and Company, 1971. 965 p.
 10. Morton N.E. Genetic tests under incomplete ascertainment // Am. J. Hum. Genet. 1959. V. 11. P. 1–16.
 11. Orphanet Reports Series: Diseases listed by decreasing prevalence or number of published cases. URL: <http://www.orpha.net/> (дата обращения 26.01.2019).
 12. Дадали Е.Л., Макаов А.Х.-М., Галкина В.А. и др. Наследственная моторно-сенсорная нейропатия, обусловленная мутацией в гене *NEFL*, в большой семье из Карачаево-Черкесии // Нервно-мышечные болезни. 2016. Т. 6. № 2. С. 47–51.
<https://doi.org/10.17650/2222-8721-2016-6-2-47-51>
 13. Petrova N.V., Kashirskaya N.Yu., Vasilieva T.A. et al. High proportion of W1282X mutation in CF patients from Karachai-Cherkessia // J. Cystic Fibrosis. 2016. V. 15. № 3. P. e28–e32.
<https://doi.org/10.1016/j.jcf.2016.02.003>
 14. Гундорова П., Зинченко Р.А., Макаов А.Х., Поляков А.В. Спектр мутаций гена *PAH* у больных с входящим диагнозом “гиперфенилаланиемия” из Карачаево-Черкесской Республики // Генетика. 2017. Т. 53. № 7. P. 849–855.
<https://doi.org/10.7868/S0016675817070049>
 15. Gundorova P., Zinchenko R.A., Kuznetsova I.A. et al. Molecular-genetic causes for the high frequency of phenylketonuria in the population from the North Caucasus // PLoS One. 2018. V. 13. № 8: e0201489.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201489>
 16. Зинченко Р.А., Ельчинова Г.И., Гинтер Е.К. Факторы, определяющие распространение наследственных болезней в российских популяциях // Мед. генетика. 2009. Т. 8. № 12. С. 7–23.
 17. Crow J.F. Surnames as biological marker // Hum. Biol. 1983. V. 55. P. 383–397.
 18. Ельчинова Г.И., Макаов А.Х.-М., Петрин А.Н., Зинченко Р.А. Брачная этническая ассортативность городского и сельского населения Карачаево-Черкесии // Генетика. 2017. Т. 53. № 7. С. 877–880.
<https://doi.org/10.7868/S0016675817060054>

Clinical Population Genetics of Hereditary Diseases among Children of the Karachay-Cherkess Republic

R. A. Zinchenko^{a, b, *}, V. V. Kadyshev^a, V. A. Galkina^a, E. L. Dadali^{a, b},
 L. K. Mikhailova^c, A. V. Marakhonov^a, N. V. Petrova^a, N. E. Petrina^a,
 G. I. El'chinova^a, O. Yu. Alexandrova^d, S. I. Kutsev^{a, b}, and E. K. Ginter^a

^aResearch Centre for Medical Genetics, Moscow, 115522 Russia

^bPirogov Russian National Research Medical University, Moscow, 117997 Russia

^cPriorov Central Research Institute of Traumatology and Orthopedics, Moscow, 127299 Russia

^dVladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, 129110 Russia

*e-mail: renazinchenko@mail.ru

The results of genetic and epidemiological study of monogenic hereditary diseases (HD) among children of the Karachay-Cherkess Republics are presented. The number of the surveyed population was 410368 people (Cherkessk and 10 rural areas), including 90739 children (22.11%). A survey of the population conducted on the original Protocol genetic-epidemiological studies (development of the Research Centre for Medical Genetics), allowing to register not less than 3500 HD and syndromes. 183 nosological forms of HD (922 patients from 764 families) were registered in the children's population, including 100 patients with AD inheritance (459 patients from 366 families), 60 patients with AR (372 patients from 326 families) and 23 patients with X-linked (91 patients from 72 families). The structure of diversity is determined and frequent HD are described in accordance with the main classification by organ and systemic types of disease: neurological, ophthalmic, genodermatosis, skeletal, hereditary syndromes, other pathology. The variety of frequent HD was 55 nosologies (30.05%) – the number of patients in this group was 739 (80.15% of sick children). The load of urban and rural children's population of AD, AR and X-linked pathology was calculated, identified differences in values of load HD. On the basis of correlations between the values of the load and Fst suggested the causes of the observed differentiation of subpopulations.

Keywords: genetic epidemiology, children's population, diversity and load of hereditary diseases, occurrence, Karachay-Cherkess Republic.