

УДК 61:575:17

## ГРУЗ И РАЗНООБРАЗИЕ МОНОГЕННОЙ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПАТОЛОГИИ СРЕДИ ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ КИРОВСКОЙ ОБЛАСТИ

© 2020 г. Р. А. Зинченко<sup>1, 2, \*</sup>, В. В. Кадышев<sup>1</sup>, В. А. Галкина<sup>1</sup>, Г. И. Ельчинова<sup>1</sup>,  
А. В. Марахонов<sup>1</sup>, О. Ю. Александрова<sup>2</sup>, С. И. Куцев<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова, Москва, 115522 Россия

<sup>2</sup>Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья  
им. Н.А. Семашко, Москва, 105064 Россия

\*e-mail: renazinchenko@mail.ru

Поступила в редакцию 02.03.2020 г.

После доработки 02.04.2020 г.

Принята к публикации 03.04.2020 г.

Представлены результаты изучения груза и разнообразия моногенных форм наследственной патологии (МНП) среди детского населения 11 районов Кировской обл. (КО), полученные в процессе генетико-эпидемиологического исследования региона. Численность тотально обследованного населения КО 286616 (включая 37348 детей – 13.03%), преимущественно русские (88.1%). Разнообразие МНП составило 91 заболевание (287 больных из 255 семей): 50 с АД-типом наследования (153 больных из 129 семей), 33 с АР (107 больных из 104 семей) и восемь нозологий с X-сцепленными (27 больных из 22 семей). Все заболевания встречались в ранее обследованных популяциях РФ. Девять форм МНП выявлены с распространенностью чаще, чем 1 : 5000: АД наследственная моторно-сенсорная нейропатия (21.42/100000), АД вульгарный ихтиоз (83.00/100000), АД врожденный птоз (24.10/100000), АД врожденная катаракта (29.45/100000), АД синдактилия, тип 1 (24.10/100000), АР недифференцированная умственная отсталость (26.76/100000), АР микроцефалия с олигофренией (50.87/100000), АР врожденная катаракта (26.78/100000), АР несиндромальная нейросенсорная тугоухость (58.91/100000). Средняя распространенность МНП среди детского населения КО составила 1 : 130 детей, с вариацией от 1 : 236 детей в Вятско-Полянском р-не до 1 : 51 детей в Сунском. На основании проведенных корреляций между показателями груза и значениями  $F_{st}$  предположены причины выявленной дифференциации между районами.

**Ключевые слова:** генетическая эпидемиология, детское население, груз и разнообразие наследственной патологии, распространенность, Кировская область.

**DOI:** 10.31857/S0016675820120152

Частота моногенной наследственной патологии (МНП) к настоящему моменту оценивается примерно в 10–17 на 1000 населения [1]. Большая часть МНП, две трети из которых относятся к орфанным и “редким”, встречается в популяциях человека довольно редко (с частотой  $<1 : 100000$ ), очень сложно выявляются и регистрируются. По данным Европейского альянса организаций больных редкими заболеваниями, предполагается существование 7000–8000 нозологических форм [2, 3], часть из которых нам еще предстоит выявить и зарегистрировать. Основной груз генетически детерминированной патологии от всей моногенной патологии приходится именно на детское население (около 2% детей). К рождению ребенка манифестирует до 25% МНП, к трем годам диагностируется уже до 70%, к концу пубертатного периода – практически для 90% МНП определен дебют и первые диагностические признаки заболевания. В 65%

случаев МНП имеют тяжелое инвалидизирующее течение, в 50% – ухудшенный прогноз для жизни, в 35% становятся причиной смерти в течение первого года жизни, в 10% – в возрасте 1–5 лет, в 12% – в возрасте 5–15 лет [4]. Исследования представляют интерес с точки зрения фундаментальной науки, т.к. показана дифференциация популяций человека по грузу и разнообразию МНП, как в мировой практике, так и в РФ [5].

Проанализирован груз и разнообразие МНП среди детского населения 11 р-нов Кировской обл. (Афанасьевский, Богородский, Верхнекамский, Вятскополянский, Зуевский, Малмыжский, Немский, Свечинский, Сунский, Фаленский, Шабалинский). Численность тотально обследованного населения Кировской области (КО) составила 286616 (включая 37348 детей – 13.03%). Национальный состав обследованных районов в основном представлен русскими (88.1%).

Медико- и популяционно-генетическое исследование выполнено по разработанному в ФГБНУ “МГНЦ” протоколу, позволяющему выявление максимально возможного числа нозологических форм МНП. Генетико-эпидемиологические исследования МНП среди детского населения в РФ проводятся только коллективом ФГБНУ “МГНЦ” [6, 7].

В общей сложности в 11 р-нах КО среди детского населения выявлено 287 больных из 255 семей с различными нозологическими формами МНП (153 больных из 129 семей с аутосомно-доминантной (АД) патологией, 107 больных из 104 семей с аутосомно-рецессивной (АР), 27 больных из 22 семей с Х-сцеплением). Разнообразие МНП составило 91 заболевание: 50 с АД типом наследования, 33 с АР и восемь нозологий с Х-сцеплением. Все заболевания встречались в ранее обследованных популяциях РФ. В табл. 1 представлено разнообразие частых (чаще, чем 1 : 15000) МНП в КО.

Девять нозологических форм выявлены с распространенностью чаще, чем 1 : 5000. С АД-типом наследования определены пять форм: наследственная моторно-сенсорная нейропатия (21.42/100000), вульгарный ихтиоз (83.00/100000), врожденный птоз (24.10/100000), врожденная катаракта (29.45/100000), синдактилия, тип 1 (24.10/100000). Среди АР заболеваний четыре нозологии зарегистрированы с высокой распространенностью: недифференцированная олигофрения (26.76/100000), микроцефалия с олигофренией (50.87/100000), врожденная катаракта (26.78/100000), несиндромальная нейросенсорная тугоухость (58.91/100000).

По пяти заболеваниям значения распространенности, полученные среди детей КО, оказались выше, чем по данным международной базы “Orphanet” [8]: вульгарный ихтиоз (83.00/100000), Х-сцепленный ихтиоз (21.42/100000), гипофизарный нанизм (10.71/100000), альбинизм глаза-кожный (16.07/100000), гемофилия А (32.13/100000).

Далее рассчитана отягощенность (на 1000 детей) детского населения основными типами МНП (АД, АР и Х-сцепленные). В табл. 2 представлены численность, отягощенность детского населения МНП с различными типами наследования и распространенность по 11 обследованным популяциям КО.

Сравнительный анализ значений груза МНП среди детского населения выявил наличие дифференциации между сельскими районами: для АД, АР и Х-сц. заболеваний ( $\chi^2_{\text{АД}} = 117.841$ ;  $\chi^2_{\text{АР}} = 576.223$ ;  $\chi^2_{\text{Х-сц.}} = 42.27$ ;  $p < 0,05$ , d.f. = 10). Средневзвешенное значение суммарного груза АД, АР и Х-сц. патологии колеблется от  $4.89 \pm 0.630/1000$  (1 : 236 детей) в Вятско-Полянском р-не до  $21.29 \pm 3.973$  (1 : 51 детей) в Сунском ( $\chi^2 = 84.975$ ;  $p < 0.05$ , d.f. = 10). Средняя распространенность МНП среди детского населения КО со-

ставила 1 : 130 детей. Полученные в настоящем исследовании результаты схожи с данными по ранее обследованным популяциям РФ и в большей степени обусловлены особенностями генетической структуры населения сельских районов местности (рис. 1) [9–12].

С использованием детерминистского подхода проведена попытка оценки взаимосвязи уровня случайного инбридинга ( $F_{\text{st}}$ ), определенного нами как ведущего фактора динамики генофонда в КО [13] и показателей груза МНП среди детского населения. Значения  $F_{\text{st}}$  оценены в 11 р-нах: Свечинский – 0.00196, Шабалинский – 0.0017, Афанасьевский – 0.00763, Верхнекамский – 0.00177, Сунский – 0.00489, Богородский – 0.00304, Немский – 0.00415, Фаленский – 0.00534, Зуевский – 0.00265, Вятско-Полянский – 0.00122, Малмыжский – 0.00256. Проведен корреляционный анализ между показателями  $F_{\text{st}}$  и величинами отягощенности пациентов детского возраста МНП – АД, АР и суммарной. Коэффициент регрессионной зависимости составил  $r = 0.65 \pm 0.25$  в случае АД-патологии,  $r = 0.61 \pm 0.26$  для АР и  $r = 0.66 \pm 0.25$  для суммарной отягощенности. Таким образом, дифференциация между районами в значениях отягощенности детей МНП может объясняться генетическим дрейфом и генетической подразделенностью при сниженном действии естественного отбора и низком уровне миграционной активности населения.

Таким образом, настоящее исследование показало высокие показатели отягощенности детского населения Кировской обл. наследственной патологией – около 1% детей имеют различные наследственные заболевания. Большинство из них не снижает приспособленность индивидов, однако часть заболеваний, больше из которых с АР и Х-сцепленным наследованием – инвалидизирующие, снижающие качество жизни. Выявлен своеобразный по распространенности нозологический спектр, показавший высокие данные для ряда заболеваний, отличающийся по разнообразию и частоте встречаемости от ранее обследованных популяций детей РФ [9–12]. Полученные в настоящем исследовании данные по изучению геногеографии патогенома у детей важны не только с позиции фундаментальных исследований, но и имеют прикладной характер, т.к. выявление и изучение распространенности “редких” орфанных заболеваний в популяциях РФ способствует включению их в список для проведения лечебных, реабилитационных и профилактических программ и снижения детской инвалидности и смертности. Одной из основных и первых задач Федерального закона “Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации” от 21.11.2011 № 323-ФЗ (с изменениями и дополнениями, вступил в силу с 03.10.2016 г.), регламен-

**Таблица 1.** Нозологический спектр и распространенность (на 100000) частой (чаще, чем 1 : 15000) наследственной патологии среди детского населения Кировской области

№	№ OMIM	Диагноз	Т/н	Ч/б	Распространенность		
					КО	ЕРФ	Orphanet
<b>Наследственные неврологические заболевания</b>							
1	162200	Нейрофиброматоз, тип I	АД	5	13.39	11.52	33.3*
2	PS118210	Наследственная моторно-сенсорная нейропатия	АД	8	21.42	2.94	25.0
3	253550	Спинальная мышечная атрофия	АР	5	13.39	1.58	1.23
4	PS251200	Микроцефалия, умственная отсталость	АР	19	50.87	11.30	Н/д
5	PS249500	Несиндромальная умственная отсталость	АР	10	26.76	40.45	Н/д
6	PS236600	Врожденная гидроцефалия	АР	5	13.39	7.01	46.5*
7	PS309530	X-сцепленная умственная отсталость	X-сц.	3	16.07	40.42	Н/д
<b>Наследственные заболевания органа зрения</b>							
8	PS116200	Врожденная катаракта	АД,	11	29.45	15.59	Н/д
9			АР	10	26.78		
10	PS310700	Врожденный нистагм	X-сц.	5	26.78	4.75	Н/д
11	178300	Врожденный птоз	АД	9	24.10	11.30	Н/д
12	120200	Врожденная колобома	АД	3	8.03	3.96	Н/д
13	231300	Врожденная глаукома	АР	3	8.03	2.92	3.65*
<b>Наследственные генодерматозы</b>							
14	146700	Вульгарный ихтиоз	АД	31	83.00	30.05	20–25
15	308100	Ихтиоз, X-сцепленный рецессивный	X-сц.	4	21.42	15.37	15.0
16	PS242300	Ихтиозиформная эритродермия	АР	5	13.39	4.52	15
<b>Наследственные заболевания скелета</b>							
17	146000	Гипохондроплазия	АД	6	5.89	4.29	3.3*
18	PS174200	Полидактилия, постаксиальная	АД	6	16.07	7.91	Н/д
19	PS174400	Полидактилия, преаксиальная, тип I	АД	4	10.71	2.71	Н/д
20	185900	Синдактилия, тип I	АД	9	24.10	6.10	25*
21	PS166200	Несовершенный остеогенез	АД	3	8.03	7.91	10*
<b>Наследственные синдромы</b>							
22	PS276900	Синдром Ашера	АР	3	8.03	1.67	Н/д
23	142900	Синдром Холта-Орама	АД	3	8.03	1.88	15.0*
24	PS163950	Синдром Нунен	АД	3	8.03	5.20	5
25	311300	Синдром ото-палато-дигитальный	X-сц.	3	16.07	1.25	Н/д
26	185300	Синдром Штурге-Вебера	АД	3	8.03	4.29	3.5*
27	PS130000	Синдром Элерса-Данло	АД	5	13.39	32.99	28
<b>Прочая наследственная патология</b>							
28	262400	Гипофизарный нанизм	АР	4	10.71	5.20	3.9
29	261600	Фенилкетонурия	АР	5	13.39	21.69	10*
30	PS203100	Альбинизм глазо-кожный	АР	6	16.07	7.68	2.5
31	PS220290	Нейросенсорная несиндромальная тугоухость	АР	22	58.91	59.43	50*
32	PS124900	Нейросенсорная несиндромальная тугоухость	АД	3	8.03	2.50	3*
33	306700	Гемофилия А	X-сц.	6	32.13	10.39	11.25*

Примечание. В графе № OMIM – номера заболеваний по международному каталогу В. Мак Кьюсика [2]; PS – фенотипическая серия заболеваний гетерогенной группы по OMIM; Т/н – тип наследования; Ч/б – число больных; КО – Кировская область; ЕРФ – средние значения распространенности заболевания по результатам генетико-эпидемиологических исследований среди детского населения европейской части РФ; Orphanet – европейская база орфанных заболеваний [8]; \* – распространенность на новорожденных, Н/д – нет данных; распространенность X-сцепленной патологии представлена на численность мальчиков.

**Таблица 2.** Отягощенность (на 1000 обследованных детей) МНП детского населения в 11 р-нах КО

Субпопуляции	Численность	Отягощенность на 1000 человек/мальчиков*				Распростра- ненность
		АД	АР	Х-сц.	суммарн.	
Свечинский	1613	12.4 ± 2.755	3.72 ± 1.516	3.72 ± 2.144	19.84 ± 3.308	1 : 56
Шабалинский	1902	5.26 ± 1.658	3.15 ± 1.286	5.26 ± 2.345	13.67 ± 2.396	1 : 91
Афанасьевский	3187	7.22 ± 1.499	5.02 ± 1.252	3.14 ± 1.401	15.37 ± 2.067	1 : 72
Верхнекамский	5137	2.53 ± 0.701	2.92 ± 0.753	0.39 ± 0.389	5.84 ± 1.045	1 : 177
Сунской	1221	11.47 ± 3.047	6.55 ± 2.309	3.28 ± 2.313	21.29 ± 3.973	1 : 51
Богородский	897	8.92 ± 3.139	6.69 ± 2.722	0	15.61 ± 4.139	1 : 64
Немский	1660	4.82 ± 1.700	3.61 ± 1.473	1.20 ± 1.200	9.64 ± 2.323	1 : 111
Фаленский	2056	5.84 ± 1.680	4.38 ± 1.456	0.97 ± 0.970	11.19 ± 2.269	1 : 93
Зуевский	4065	3.2 ± 0.886	1.48 ± 0.602	0.49 ± 0.492	5.17 ± 1.097	1 : 203
Вятско-Полянский	10633	1.88 ± 0.420	1.69 ± 0.399	1.32 ± 0.497	4.89 ± 0.630	1 : 236
Малмыжский	4977	2.41 ± 0.695	2.21 ± 0.666	0.40 ± 0.400	5.02 ± 0.982	1 : 207
Средневзвешенные значения	37348	4.10 ± 0.331	2.86 ± 0.277	1.45 ± 0.278	8.41 ± 0.452	1 : 130

Примечание. Суммарн. — суммарные значения груза МНП.

тирующего программы по “редким” и орфанным заболеваниям, является эпидемиология.

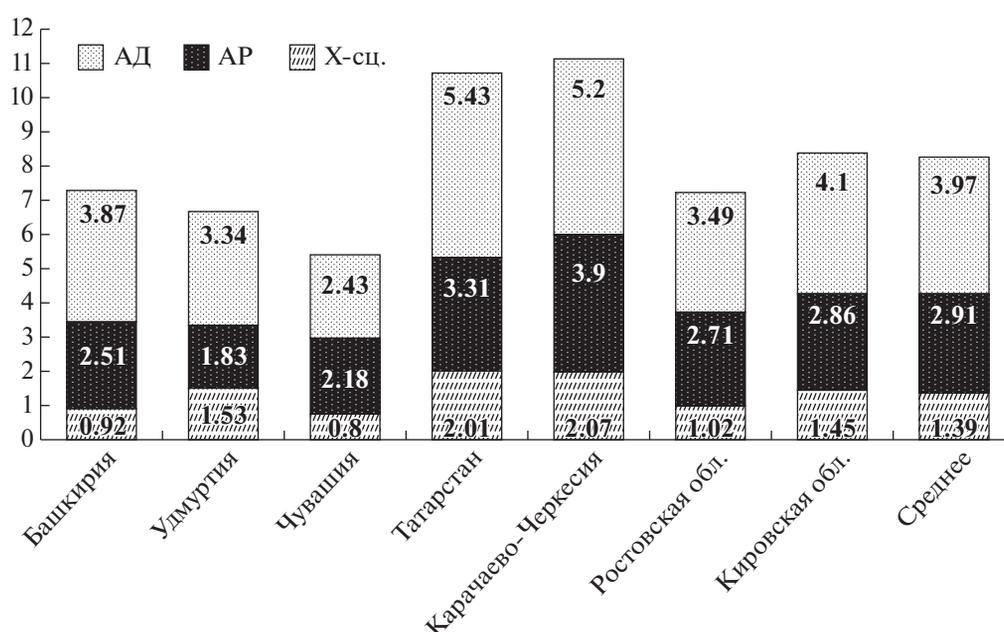
Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ, проект № 18-015-00090 и государственного задания министерства образования и науки РФ.

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.



**Рис. 1.** Отягощенность наследственными болезнями детского населения семи регионов европейской части России. Обозначения даны как в табл. 2.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Passarge E.* Color Atlas of Genetics. George Thieme Verlag Stuttgart. 5rd editions. N.Y., USA, 2017. 474 p.
2. Online Mendelian Inheritance in Man. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/OMIM> (Updated: January, 2019).
3. *Stenson P.D., Mort M., Ball E.V. et al.* The Human Gene Mutation Database: Towards a comprehensive repository of inherited mutation data for medical research, genetic diagnosis and next-generation sequencing studies // *Hum. Genet.* 2017. V. 136(6). P. 665–677. <https://doi.org/10.1007/s00439-017-1779-6>
4. *Бочков Н.П.* Генетика в практике педиатра // *Педиатрия.* 2004. № 5. С. 13–18.
5. *Wu D.-D., Zhang Ya.P.* Different level of population differentiation among human genes // *BMC Evol. Biol.* 2011. V. 11(16). <https://doi.org/10.1186/1471-2148-11-16>
6. *Zinchenko R.A., Makaov A.Kh., Marakhonov A.V. et al.* Epidemiology of hereditary diseases in Karachay-Cherkess Republic // *Int. J. Mol. Sci.* 2020. V. 21(1). P. 325. <https://doi.org/10.3390/ijms21010325>
7. *Зинченко Р.А., Куцев С.И., Александрова О.Ю., Гинтер Е.К.* Основные методологические подходы к выявлению и диагностике моногенных наследственных заболеваний и проблемы в организации медицинской помощи и единых профилактических программ // *Пробл. соц. гигиены, здравоохранения и истории мед.* 2019. Т. 27. № 5. С. 865–877. <https://doi.org/10.32687/0869-866X-2019-27-5-865-877>
8. Orphanet Reports Series: Diseases listed by decreasing prevalence or number of published cases. URL: <http://www.orpha.net/> (дата обращения 26.01.2020).
9. *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.
10. *Амелина С.С., Шокарев Р.А., Кривенцова Н.В. и др.* Генетико-эпидемиологическое изучение Ростовской области // *Мед. генет.* 2005. Т. 4. № 8. С. 371–377.
11. *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.
12. *Зинченко Р.А., Кадышев В.В., Галкина В.А. и др.* Клиническая популяционная генетика наследственных болезней среди детского населения Карачаево-Черкесской Республики // *Генетика.* 2019. Т. 55. № 8. С. 964–971. <https://doi.org/10.1134/S0016675819080186>
13. *Гинтер Е.К., Мамедова Р.А., Ельчинова Г.И., Брусинцева О.В.* Генетическая структура популяций Кировской области и особенности территориального распределения в ней аутосомно-рецессивных заболеваний // *Генетика.* 1994. Т. 30. № 1. С. 107–111.

## The Load and Diversity of Monogenic Hereditary Pathology among the Children's Population of the Kirov Region

R. A. Zinchenko<sup>a, b, \*</sup>, V. V. Kadyshev<sup>a</sup>, V. A. Galkina<sup>a</sup>, G. I. El'chinova<sup>a</sup>,  
A. V. Marakhonov<sup>a</sup>, O. Yu. Alexandrova<sup>b</sup>, and S. I. Kutsev<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Research Centre for Medical Genetics, Moscow, 115522 Russia

<sup>b</sup>N.A. Semashko National Research Institute of Public Health, Moscow, 105064 Russia

\*e-mail: renazinchenko@mail.ru

The article presents the results of study of genetic load and diversity of monogenic forms of hereditary pathology (MNP) among child population of 11 districts of Kirov region (KR), obtained during genetic and epidemiological study of the region. The total size of surveyed population is 286616 (including 37348 children – 13.03%), mainly Russians (88.1%). The diversity of MNP was 91 diseases (287 patients from 255 families): 50 with autosomal dominant (AD) inheritance (153 patients from 129 families), 33 with autosomal recessive (AR) (107 patients from 104 families) and 8 nosologies with X-linked inheritance (27 patients from 22 families). All diseases were found in previously surveyed populations of the Russian Federation. Nine forms of MNP were detected with a prevalence higher than 1 : 5000: hereditary motor-sensory neuropathy (21.42/100000), AD ichthyosis vulgaris (83.00/100000), AD congenital ptosis (24.10/100000), and AD congenital cataract (29.45/100000), AD syndactyly, type 1 (24.10/100000), AR undifferentiated mental retardation (26.76/100000), AR microcephaly with mental retardation (50.87/100000), AR congenital cataract (26.78/100000), AR nonsyndromic sensorineural hearing loss (58.91/100000). Average prevalence of MNP among child population of KR was 1 : 130 children, with variation from 1 : 236 children in Vyatskopolyansky district to 1 : 51 children in Sunsky district. On the basis of carried out correlation analysis between load estimations and  $F_{st}$  values, the reasons of revealed differentiation between districts are assumed.

**Keywords:** genetic epidemiology, child population, load and diversity of hereditary pathology, prevalence, Kirov region.