Медико-генетическое изучение населения Республики Северная Осетия Алания. II. Нозологический спектр наследственной патологии в трех районах

Гетоева З.К.[1], Кадышев В.В.[2], Джаджиева М.Ю.[1], Галкина В.А.[2], Перепелов А.В.[3], Михайлова Л.К.[4], Тебиева И.С.[1], Гинтер Е.К.[2], Зинченко Р.А.[2,5]

1 – Республиканская детская клиническая больница. Медико-генетическая консультация
362003, г. Владикавказ, ул. Барбашова, д. 33

2 – ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»
115522, г. Москва, ул. Москворечье, д. 1

3 – Обнинский институт атомной энергетики, филиал ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ»
249040, Калужская область, г. Обнинск, Студгородок, д. 1

4 – ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
127299, г. Москва, ул. Приорова 10

5 – ФГБНУ «Национальный НИИ общественного здоровья имени Н.А. Семашко»
105064, Москва, ул. Воронцово поле, д.12, строение 1

Представлен нозологический спектр моногенных наследственных болезней (МНБ) в трех районах Республики Северная Осетия Алания (РСОА) – Правобережном, Ардонском и Кировском, общей численностью 119 590 человек. Обследовано все население районов по протоколу генетико-эпидемиологических исследований (разработка ФГБНУ «МГНЦ»), выявлено и диагностировано 600 пациентов (из 418 семей) с различными МНБ. Всего выявлено 135 нозологических форм – 65 с аутосомно-доминантным типом наследования (АД), 57 с аутосомно-рецессивным (АР) и 14 с Х-сцепленным (Х-сц.). Определены распространенность заболеваний, частые и редкие нозологические формы. Проведено сравнение нозологического спектра и распространенности отдельных МНБ с таковыми в ранее обследованных популяциях европейской части России. Выявлены особенности разнообразия МНБ. Более высокие значения распространенности, чем в других популяциях РФ выявлены синдром Элерса-Данло, миотоническая дистрофия, несиндромальная умственная отсталость с различными типами наследования, различные формы пигментного ретинита и др. Ряд заболеваний, частых в обследованных регионах РФ, наоборот, встречались реже – вульгарный ихтиоз, нейрофиброматоз, наследственная моторно-сенсорная нейропатия и ихтиозиформная эритродеремия.

Ключевые слова: генетическая эпидемиология, разнообразие наследственных болезней, Республики Северная Осетия Алания.

Для цитирования: Гетоева З.К., Кадышев В.В., Джаджиева М.Ю., Галкина В.А., Перепелов А.В., Михайлова Л.К., Тебиева И.С., Гинтер Е.К., Зинченко Р.А. Медико-генетическое изучение населения Республики Северная Осетия Алания. II. Нозологический спектр наследственной патологии в трех районах. *Медицинская генетика* 2020; 19(10): 10-18.
DOI: 10.25557/2073-7998.2020.10.10-18

Автор для корреспонденции: *Гетоева З.К.*; **e-mail:** zalina@yandex.ru
Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда грант № 17-15-01051 и государственного задания Министерства науки и высшего образования.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Поступила: 20.08.2020.

Medical genetic study of the Republic of North Ossetia Alania. II. Nosological spectrum of hereditary pathology in three districts

Getoeva Z.K.[1], Kadyshev V.V.[2], Djadjieva M.Yu.[1], Galkina V.A.[2], Perepelov A.V.[3], Mikhailova L.K.[4], Tebieva I.S.[1], Ginter E.K.[2], Zinchenko R.A.[2,5]

1 – Republican children`s clinical hospital Ministry of health of the Russian Federation
Barbashova str. 33, Vladikavkaz, 362003, Russia

2 – Research Centre for Medical Genetics
Moskvorechie str.1, Moscow, 115522, Russia

3 – Obninsk Institute for Nuclear Power Engineering
Studgorodok 1, Obninsk, 249040, Russia

4 – National Medical Research Center of Thaumatology and Orthopedics named after N.N. Priorov
Priorova str. 10, Moscow, 127299, Russia

5 – N.A. Semashko National Research Institute of Public Health
Vorontsovo Pole str., 12-1, Moscow, 105064, Russia

In this article we present the nosological spectrum of monogenic hereditary diseases (MHD) in three districts of the Republic of North Ossetia – Alania (RNOA) – Pravoberezhny, Ardonsky and Kirovsky, with a total population of 119,590 people. The entire population of the districts was examined according to the Protocol of genetic and epidemiological studies (developed by the Federal state budgetary Research Centre for Medical Genetics), 600 patients (from 418 families) with various NBS were identified and diagnosed. We identified 136 nosological forms of MHD – 65 with autosomal dominant type of inheritance (AD), 57 with autosomal recessive (AR) and 14 with X-linked (X-lin.). We determine the prevalence of diseases, frequent and rare nosological forms. The nosological spectrum and prevalence of individual MHD were compared with previously surveyed populations in the European part of Russia: Kirov, Kostroma, Arkhangelsk, Tver, Bryansk, Rostov regions, Krasnodar territory and the Republics of Karachay-Cherkessia, Adygea, Tatarstan, Bashkortostan, Mari El, Udmurtia and Chuvashia. Features of the MHD diversity are revealed. With higher prevalence values than in other populations of the Russian Federation, Ehlers-Danlo syndrome, myotonic dystrophy, non – syndromic mental retardation with various types of inheritance and various forms of retinitis pigmentosa, etc. A number of diseases that are frequent in the Russian Federation have shown on the contrary lower prevalence values – vulgar ichthyosis, neurofibromatosis, hereditary motor-sensory neuropathy and ichthyosiform erythroderemia.

Keywords: genetic epidemiology, diversity of hereditary diseases, Republic of North Ossetia Alania

For citation: Getoeva Z.K., Kadyshev V.V., Djadjieva M.Yu., Galkina V.A., Perepelov A.V., Mikhailova L.K., Tebieva I.S., Ginter E.K., Zinchenko R.A. Medical genetic study of the Republic of North Ossetia Alania. II. Nosological spectrum of hereditary pathology in three districts. *Medical genetics*. 2020; 19(10): 10-18. (In Rus.).
DOI: 10.25557/2073-7998.2020.10.10-18

Corresponding author: *Getoeva Z.K.*; **e-mail:** zalina@yandex.ru
Funding. The research was carried out with the financial support of the Russian Science Foundation, grant No. 17-15-01051 and the state assignment of the Ministry of Science and Higher Education.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Accepted: 20.08.2020.

Введение

Настоящая статья продолжает серию публикаций по медико-генетическому изучению населения Республики Северная Осетия Алания (РСОА). Ранее была представлена отягощенность населения моногенными наследственными болезнями (МНБ) в трех районах РСОА и были показаны ее высокие значения: в Правобережном районе – 4,86±0,277 (распространенность 1:218 человек), Ардонском – 4,95±0,481 (1:178), Кировском – 5,88±0,428 (1:191). Выявлена значительная вариация между районами по отягощенности всеми типами МНБ в городских и сельских популяциях: от 7,91±0.,94 (1:135) в сельской местности Ардонского района до 3,67±0,305 (1:289) в г. Беслан [1].

Груз МНБ складывается из большого числа семей и больных с различными нозологическими формами разнообразной патологии. В последние годы с усовершенствованием диагностических возможностей МНБ (секвенирование по Сэнгеру, исследование клинического экзома и генома методом NGS) значительно расширилось наше представление о гетерогенности заболеваний со схожими клиническими проявлениями, что позволило выделить множество генетических форм. Исследование разнообразия МНБ является не менее важной характеристикой популяции, позволяющее описать патологическую часть генома популяции/этнической группы и подойти к изучению как фундаментальных, так и прикладных задач медицинской генетики. Разнообразие МНБ

каждого народа и популяции характеризуется специфичностью и уникальностью, и позволяет изучить длительный путь эволюции патогенома. С практической точки зрения выявление характерных для региона частых МНБ дает возможность местным органам здравоохранения оказывать квалифицированную помощь семьям, выявляя заболевания на ранних стадиях, улучшая качество жизни пациентов и создавая профилактические программы [2–4].

Целью исследования стали анализ нозологического спектра МНБ (аутосомно-доминантной (АД), аутосомно-рецессивной (АР) и Х-сцепленной (Х-сц.)) у населения трех районов РСОА (Правобережного, Ардонского и Кировского) и сравнение распространенности отдельных заболеваний с показателями, полученными в ранее обследованных регионах европейской части РФ.

Методы

Население трех районов обследовано тотально (119 590 человек) независимо от поло-возрастной структуры (Правобережный – 59 712 человек, Ардонский – 31 432, Кировский – 28 416). Дизайн исследования основан на разработанном протоколе медико-генетического обследования населения небольших по численности популяций (разработка ФГБНУ «МГНЦ») и применяется коллективом на протяжении 35 лет во всех регионах РФ [5–7].

Данные о пациентах с врожденной и предположительно наследственной патологией получены от медицинских работников трех ЦРБ, 21 сельской амбулатории и 10 фельдшерско-акушерских пунктов. Также использована информация из дополнительных источников регистрации: данных об инвалидах (включая инвалидов с детства), из специализированных домов интернатов (для слабослышащих, слабовидящих, детей с отставанием умственного развития) и документов из Медико-генетической консультации (МГК) РСОА. Общий систематизированный список для осмотра составил около 3000 семей с предположительно наследственной и врожденной патологией, которые были обследованы коллективом врачей различного профиля из г. Москвы и МГК РСОА (генетиком, педиатром, неврологом, офтальмологом, ЛОР-врачом, ортопедом, дерматологом). При диагностике использованы стандартные методы клинического, медико-генетического, лабораторного и специализированного обследования. По просьбе больных с целью подтверждающей молекулярно-генетической (в ФГБНУ «МГНЦ») и цитогенетической (в МГК РСОА) диагностики у пациентов взята кровь. Пациентам с хромосомной и многофакторной патологией проведено медико-генетическое консультирование, но из анализа разнообразия МНБ исключены. Подтверждающая молекулярно-генетическая диагностика выполнена 101 пациенту в структурных подразделениях ФГБНУ «МГНЦ».

При обследовании все пациенты (в случае несовершеннолетних – их родители) подписали письменное информированное согласие на добровольное участие в исследовании, осмотр врачами, фотографирование, забор и использование биологического материала (кровь, моча), публикацию в научной печати. Настоящее генетико-эпидемиологическое исследование одобрено этическим комитетом ФГБНУ «МГНЦ» (протокол №7 от 20.12.2017).

Результаты и обсуждение

В результате проведенного медико-генетического обследования населения Правобережного, Ардонского и Кировского районов РСОА после проведенного сегрегационного анализа зарегистрировано 135 нозологических форм МНБ (600 больных из 418 семей): с АД типом наследования 65 нозологических форм (336 больных из 201 семьи), с АР – 56 (227 больных из 181 семьи) и с Х-сц. – 14 (47 больных из 36 семей). Распространенность МНБ в рассматриваемой выборке составила 1:199 человек, что составляет 0,5%.

В таблице представлено разнообразие МНЗ, ранжированное в соответствии с распространенностью заболеваний в анализируемой выборке трех районов: 1:20000 и чаще, 1:20001-1:50000 и 1:50001 и реже. Для сравнения полученных результатов в настоящем исследовании в таблице также представлены средние значения распространенности заболеваний в ранее обследованных популяциях европейской части РФ.

Сорок пять заболеваний встретилось с распространенностью 1:50000 и чаще. Большая часть выявленных частых МНБ уже встречалось в ранее обследованных популяциях России с распространенностью равной средней по РФ: несиндромальная нейросенсорная тугоухость, фенилкетонурия, спинальная амиотрофия, врожденные формы катаракты, гипохондроплазия, синдром Марфана, ладоно-подошвенная кератодермия, синдактилия 1 типа, гипотиреоз врожденный и т.д. [7–12]. Однако выявлены высокие значения распространенности некоторых частых МНБ в несколько раз превышающие средние по РФ.

Среди АД МНБ с наибольшей распространенностью встретился синдром Элерса-Данло – 78,608 на 100000 человек (средняя по РФ 13,620/100000 с вариацией между популяциями от 72,105 в Республике Карачаево-Черкессия до 6,980 в Кировской области). Во всех зарегистрированных семьях заболева-

Таблица 1

Нозологический спектр моногенной наследственной патологии в трех районах Республики Северная Осетия – Алания

№ №	№ №	№ OMIM	Диагноз	Т/Н	Ард		Кир		Прав		Всего		Распространен.	
					С	Б	С	Б	С	Б	С	Б	РСОА	СрЕЧР
Распространенность чаще, чем 1:20000														
1.		PS130000	Синдром Элерса-Данло	АД	17	33	14	27	15	34	46	94	78,608	**13,620**
2.		#220290	Нейросенсорная тугоухость	АР	6	6	10	15	27	34	43	55	45,994	21,256
3.		PS249500	Умственная отсталость	АР	12	18	10	12	14	24	36	54	45,158	**12,281**
4.		PS309530	Умственная отсталость	ХР	3	4	2	4	8	15	13	23	38,466	**12,565**
5.		PS156200	Умственная отсталость	АД	2	5	2	4	15	22	19	31	27,597	**5,043**
6.	6	#617752	Умственная отсталость, АД, 49	АД	1	1					1	1		
7.	7	#160900	Миотоническая дистрофия	АД	2	5			11	22	13	27	22,579	1,767
8.	8.	#610359	Пигментный ретинит, 33	АД			4	8	1	1	5	9	15,889	**3,476**
9.	9	#600059	Пигментный ретинит, 13	АД					1	1	1	1		
10.	10	#618826	Пигментный ретинит, 88	АД					1	2	1	2		
11.	11	#172870	Пигментная паравенозная хориоретинальная дистрофия	АД					1	1	1	1		
12.	12	#136880	Белоточечная дистрофия сетчатки	АД					3	6	3	6		
13.	13	#300624	Синдром Мартина-Белл	ХР			5	7			5	7	11,707	0,089
14.	14	#148700	Ладоно-подошвенная кератодермия	АД	3	6	3	6	2	2	8	14	11,707	**8,605**
15.	15	#148300	Кератоконус	АД	3	4	2	2	7	7	12	13	10,871	0,285
16.	16	PS251200	Микроцефалия, олигофрения	АР	3	5	3	4	3	3	9	12	10,035	**4,416**
17.	17	181800	Идиопатический сколиоз	АД	3	5	2	2	5	5	10	12	10,035	1,966
18.	18	# 310700	Врожденный нистагм	ХР			5	6			5	6	10,035	2,835
19.	19	#274400	Гипотиреоз врожденный	АР	1	1	3	3	5	5	9	9	7,526	**2,963**
20.	20	#309580	Синдром умственной отсталости, тугоухости, нанизма, гипогенитализма	ХР					3	4	3	4	6,690	0,278
21.	21	#173900	Поликистоз почек	АД	3	5			1	2	4	7	5,854	0,114
22.	22	#261600	Фенилкетонурия	АР	3	3			3	4	6	7	5,854	**4,132**
23.	23	PS116200	Врожденная катаракта	АД	2	2	1	1			3	3	5,018	**6,126**
24.	24	#116600	Врожденная катаракта, 6 тип	АД	1	3					1	3		
25.	25	#118100	Синдром Клиппеля-Фейля	АД	1	1	4	4	1	1	6	6	5,018	0,627
Распространенность 1:20001-1:50000														
26.	1	PS251280	Микроцефалия, олигофрения, спастическая параплегия	АР	4	4	1	1			5	5	4,181	0,883
27.	2	#165500	Атрофия зрительных нервов	АД	1	3	1	1	1	1	3	5	4,181	1,083
28.	3	#613704	Врожденный микрофтальм	АД	1	2			1	3	2	5	4,181	н/д
29.	4	PS268000	Пигментный ретинит	АР					3	3	3	3	4,181	**4,274**
30.	5	#613801	Пигментный ретинит, 40	АР					1	1	1	1		
31.	6	#615233	Пигментный ретинит, 66	АР					1	1	1	1		
32.	7	#137580	Синдром Жиля-де-ля-Туретта	АД			1	1	2	4	3	5	4,181	0,427
33.	8	#154700	Синдром Марфана	АД	1	3	1	2			2	5	4,181	**2,992**
34.	9	PS124900	Нейросенсорная тугоухость	АД					2	4	2	4	3,345	**5,000**
35.	10	#202010	Адреногенитальный синдром	АР			1	1	3	3	4	4	3,345	0,256

Продолжение таблицы см. на стр. 14.

№ №	№ №	№ OMIM	Диагноз	Т/Н	Ард		Кир		Прав		Всего		Распространен.	
					С	Б	С	Б	С	Б	С	Б	РСОА	СрЕЧР
36.	11	PS303350	Спастическая параплегия Штрюмпеля	АД	1	1	1	1	1	2	3	4	3,345	0,969
37.	12	#307000	Врожденная гидроцефалия	ХР	2	2					2	2	3,345	0,778
38.	13	#613926	Мегалэнцефальная лейкоэнцефалопатия с подкорковыми кистами 2В	АД					1	4	1	4	3,345	н/д
39.	14	#146000	Гипохондроплазия	АД			1	2	1	2	2	4	3,345	**4,587**
40.	15	#613118	Тромбофилия, связанная с дефицитом антитромбина III	АД					1	4	1	4	3,345	н/д
41.	16	PS119530	Синдром оро-фациальный	АД	3	4					3	4	3,345	0,114
42.	17	235000	Синдром гемигипертрофии	АД					2	3	2	3	2,509	н/д
43.	18	#185900	Синдактилия, тип 1	АД	1	2	1	1			2	3	2,509	**2,393**
44.	19	#253550	Спинальная амиотрофия 2 тип	АР	1	1					1	1	2,509	2,023
45.	20	#253400	Спинальная амиотрофия 3 тип	АР					1	2	1	2		
46.	21	#182601	Спастическая параплегия Штрюмпеля с поздним началом	АД					1	3	1	3	2,509	1,197
47.	22	#262400	Пангипопитуитаризм	АР			2	2	1	1	3	3	2,509	**2,023**
48.	23	#604229	Дисгенез переднего отдела глаза 5 тип	АД					2	3	2	3	2,509	н/д
49.	24	#165550	АЗН с катарактой	АД	1	3					1	3	2,509	0,342
50.	25	#618000	Синдром Элерса-Данло	АР	1	3					1	3	2,509	0,712
Распространенность 1:50000 и реже														
51.	1	#118220	НМСН, тип 1А	АД					1	1	1	1	0,836	**6,610**
52.	2	#162200	Нейрофиброматоз 1 типа	АД			1	1	1	1	2	2	1,673	5,670
53.	3	#158900	Лице-лопаточно-плечевая ПМД Ландузи-Дежерина	АД					1	1	1	1	0,836	1,111
54.	4	#164300	Окулофарингеальная мышечная дистрофия	АД					1	1	1	1	0,836	0,342
55.	5	PS600512	Криптогенная фокальная эпилепсия (лобная)	АД	1	1					1	1	0,836	н/д
56.	6	#117000	Болезнь центрального стержня	АД					1	1	1	1	0,836	0,085
57.	7	#614847	Эпилепсия идиопатическая, олигофрения	АД					1	1	1	1	0,836	н/д
58.	8	PS190300	Эссенциальный тремор	АД	1	2					1	2	1,673	0,456
59.	9	#191100	Туберозный склероз	АД					1	2	1	2	1,673	0,940
60.	10	PS300345	Колобоматозный микрофтальм	АД	1	1					1	1	0,836	0,427
61.	11	#603383	Врожденная глаукома	АД	1	1					1	1	0,836	н/д
62.	12	#120200	Врожденная колобома	АД					2	2	2	2	1,673	1,396
63.	13	#146700	Вульгарный ихтиоз	АД			1	1	1	1	2	2	1,673	**18,407**
64.	14	#183600	Эктрадактилия	АД	1	1			1	1	2	2	1,673	1,681
65.	15	#186000	Синдактилия, тип II	АД					1	1	1	1	0,836	1,026
66.	16	#174500	Преаксиальная полидактилия	АД			1	1			1	1	0,836	1,254
67.	17	PS108120	Артрогрипоз дистальный	АД	2	2					2	2	1,673	0,171
68.	18	#610713	Брахидактилии-синдактилии-олигодактилии синдром	АД	2	2					2	2	1,673	0,171
69.	19	156000	Болезнь Меньера	АД			1	1			1	1	0,836	0,513
70.	20	184400	Аномалия Шпренгеля	АД	1	1					1	1	0,836	0,285
71.	21	#194200	Синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта	АД	1	1					1	1	0,836	0,085
72.	22	#153400	Синдром дистихиаз, лимфатический отек	АД					1	1	1	1	0,836	0,114
73.	23	PS151100	Синдром LEOPARD	АД					1	1	1	1	0,836	0,313

Продолжение таблицы см. на стр. 15.

№ №	№ №	№ OMIM	Диагноз	Т/Н	Ард		Кир		Прав		Всего		Распространен.	
					С	Б	С	Б	С	Б	С	Б	РСОА	СрЕЧР
74.	24	PS135900	Синдром Коффина-Сириса	АД					1	1	1	1	0,836	0,114
75.	25	#600145	Синдром каудальной регрессии	АД			1	1			1	1	0,836	0,256
76.	26	#123500	Синдром Крузона	АД			1	1	1	1	2	2	1,673	0,256
77.	27	173800	Синдром Поланда	АД	1	1	1	1			2	2	1,673	0,684
78.	28	#161200	Синдром ногти-надколенник	АД	1	2					1	2	1,673	0,142
79.	29	#618019	Аномалия Пельгера-Хюета с легкими скелетными аномалиями	АД	1	1					1	1	0,836	н/д
80.	30	#180849	Синдром Рубинштейна-Тейби	АД					1	1	1	1	0,836	0,541
81.	31	#101400	Синдром Сэтрэ-Чотсена	АД	1	1					1	1	0,836	0,228
82.	32	#142900	Синдром Холта-Орама	АД					1	1	1	1	0,836	0,883
83.	33	#178600	Первичная легочная гипертензия	АД	1	1					1	1	0,836	н/д
84.	34	120040	Синдром врожденной тугоухости, прогрессирующей катаракты	АД	1	1					1	1	0,836	н/д
85.	35	166800	Отосклероз	АД			2	2			2	2	1,673	0,456
86.	36	#211530	Синдром Брауна-Виалетто-Ван Лере	АР	1	1					1	1	0,836	н/д
87.	37	PS236600	Врожденная гидроцефалия	АР					1	1	1	1	0,836	0,236
88.	38	#277900	Болезнь Вильсона-Коновалова	АР					1	1	1	1	0,836	0,380
89.	39	#613647	Спастическая параплегия с атаксией и умственной отсталостью	АР			1	1			1	1	0,836	н/д
90.	40	217990	Агенезия мозолистого тела	АР			1	1			1	1	0,836	0,028
91.	41	#250100	Метахроматическая лейкодистрофия	АР			1	1			1	1	0,836	0,456
92.	42	PS308350	Эпилептическая энцефалопатия, ранняя инфантильная	АР			1	2			1	2	1,673	0,028
93.	43	#604219	Врожденная катаракта	АР					1	2	1	2	1,673	**2,992**
94.	44	#231300	Врожденная глаукома	АР					1	1	1	1	0,836	0,826
95.	45	PS204000	Врожденный амавроз Лебера	АР					1	1	1	1	0,836	0,912
96.	46	#609218	Гипоплазия зрительных нервов	АР					1	1	1	1	0,836	н/д
97.	47	#216820	Хореоретинальная колобома с гипоплазией ДЗН	АР	1	1	1	1			2	2	1,673	0,114
98.	48	PS300345	Колобоматозный микрофтальм	АР	1	1					1	1	0,836	0,028
99.	49	PS124000	Синдром микроцефалии, олигофрении, гипотонии, тугоухости	АР	1	1					1	1	0,836	н/д
100	50	#242100	Ихтиозиформная эритродеремия	АР	1	1					1	1	0,836	**2,393**
101.	51	PS203100	Глазо-кожный альбинизм	АР			1	2			1	2	1,673	**2,308**
102.	52	PS277300	Спондило-костальный дизостоз	АР			1	1	1	1	2	2	1,673	0,484
103.	53	#255800	Хондродистрофическая миотония	АР	1	1					1	1	0,836	н/д
104.	54	217100	Синдром амниотических перетяжек	АР	1	1			1	1	2	2	1,673	1,254
105.	55	#143500	Синдром Жильбера	АР			2	2			2	2	1,673	0,570
106.	56	#216400	Синдром Коккейна	АР			1	1			1	1	0,836	0,256
107.	57	#216550	Синдром Коэна	АР	1	2					1	2	1,673	0,256
108.	58	#610042	Синдром Пит-Хопкинск	АР					1	1	1	1	0,836	н/д
109.	59	#210600	Синдром Секкеля	АР			1	1			1	1	0,836	0,484
110.	60	#100100	Синдром сливового живота	АР	1	1			1	1	2	2	1,673	н/д

Продолжение таблицы см. на стр. 16.

№ №	№ №	№ OMIM	Диагноз	Т/Н	Ард		Кир		Прав		Всего		Распространен.	
					С	Б	С	Б	С	Б	С	Б	РСОА	СрЕЧР
111.	61	#270400	Синдром Смита-Лемли-Опица	АР	1	1					1	1	0,836	0,085
112.	62	#610189	Синдром Сеньора-Локен 6	АР					1	2	1	2	1,673	н/д
113.	63	261800	Синдром Пьера-Робена	АР			1	1	1	1	2	2	1,673	0,285
114.	64	PS276900	Синдром Ашера	АР			1	1			1	1	0,836	1,482
115.	65	264010	Синдром Урбана-Роджерса-Майера	АР			1	2			1	2	1,673	н/д
116.	66	216100	Синдром Юберга-Хейворда	АР					1	2	1	2	1,673	0,085
117.	67	251800	Синдром микротии с атрезией наружных слуховых проходов и кондуктивной тугоухостью	АР			1	1	1	1	2	2	1,673	0,997
118.	68	#220990	Синдром акроколлозальный	АР					1	1	1	1	0,836	0,028
119.	69	#214150	Цереброокулофациоскелетный синдром	АР					1	1	1	1	0,836	0,085
120.	70	#213980	Цереброфациоторакальный синдром	АР					1	2	1	2	1,673	0,028
121.	71	613627	Синдром Цукахара	АР	1	1					1	1	0,836	н/д
122.	72	#252500	Муколипидоз, тип II	АР			1	1			1	1	0,836	0,057
123.	73	#230400	Галактоземия	АР					2	2	2	2	1,673	0,114
124.	74	#219700	Муковисцидоз	АР			2	2			2	2	1,673	0,883
125.	75	#616809	Гиперфосфатазия с синдромом умственной отсталости	АР					1	1	1	1	0,836	н/д
126.	76	#235510	Лимфедема синдромальная, тип 1	АР					1	1	1	1	0,836	н/д
127.	77	#308350	Синдром Веста	ХР			1	1			1	1	1,672	н/д
128.	78	#313200	Бульбоспинальная мышечная атрофия	ХР	1	1					1	1	1,672	0,111
129.	79	#310400	Миотубулярная миопатия, Х-сцепленная	ХР	1	1					1	1	1,672	0,056
130.	80	#310200	ПМД Дюшенна	ХР	1	1					1	1	1,672	3,058
131.	81	#300376	ПМД Беккера	ХР	1	1					1	1	1,672	1,334
132	82	#303350	CRACH-синдром	ХР	1	1					1	1	1,672	н/д
133.	83	311050	Атрофия зрительных нервов 2, Х-сцепленная	ХР	1	1					1	1	1,672	0,111
134.	84	#305400	Синдром Аарскога	ХД	1	1					1	1	1,672	1,779
135.	85	#309520	Синдром умственной отсталости с марфаноидным фенотипом	ХР			1	1			1	1	1,672	0,056

Примечание: Т/Н – тип наследования; Районы: Прав – Правобережный; Ард – Ардонский; Кир – Кировский; РСОА – Республика Северная Осетия – Алания; СрЕЧР – средняя распространенность по 13 регионам европейской части РФ; С – количество семей, Б – количество больных, ХР – Х-сцепленный рецессивный; ХД – Х-сцепленный доминантный; ПМД – прогрессирующая мышечная дистрофия; НМСН – наследственная моторно-сенсорная нейропатия; АЗН – атрофия зрительных нервов.

ние носило мультисистемный характер. Единичные случаи без четкой клинической картины не включены в анализ. С высокой распространенностью, выше, чем в других регионах РФ выявлена несиндромальная умственная отсталость с различными типами наследования: АР – 45,158/100000 обследованных (средняя по РФ 12,301/100000), Х-сц. – 38,466 (средняя по РФ 12,381 на 100000 мужчин) и АД – 27,597 (средняя по РФ 12,301). Учитывая, что в настоящем исследовании для подтверждающей ДНК-диагностики использовано исследование клинического экзома, для возможности сравнения, в таблице представлены средние значения распространенности клинически схожих, но генетически различных нозологических форм, которые объединены по типам наследования (АД, АР и Х-сц.). У 7 пациентов из 5 семей с умственной отсталостью из Кировского района подтвержден диагноз синдром Мартина-Белл – выявлено аномальное метилирование промоторной области гена *FMR1*. Распространенность заболевания в районе составила 49,268 мужчин (1:3552 мужчин).

Широкая генетическая гетерогенность (локусная) выявлена при пигментном ретините: пять генетических вариантов с АД типом наследования (пигментный ре-

тинит 33, пигментный ретинит 13, пигментный ретинит 88, пигментная паравенозная хориоретинальная дистрофия, белоточечная дистрофия сетчатки) с суммарной распространенностью 15,889/100000 (средняя по РФ 3,476) и три нозологические формы с АР наследованием (пигментный ретинит 40, пигментный ретинит 66, пигментный ретинит) с распространенностью 4,181 (средняя по РФ 4,274).

В рассматриваемых трех районах оказалась очень высокой распространенность миотонической дистрофии 22,579/100000 (средняя по РФ 1,767). Выявлено 27 больных из 14 семей, диагноз подтвержден ДНК-диагностикой. У многих пациентов заболевание манифестировало в детском возрасте и сопровождалось задержкой умственного развития. Эти больные были выявлены через медицинских работников именно с диагнозом умственная отсталость. Максимальное число семей (11) и больных (22) зарегистрировано в Правобережном районе, распространенность заболевания в котором достигла 36,844/100000 (1:2690 человек).

С высокой распространенностью также выявлены кератоконус с АД типом наследования – 10,871 (средняя по РФ 0,285), идиопатический сколиоз 10,035 (средняя по РФ 1,966), синдром Клиппеля-Фейля 10,035 (средняя по РФ 1,966), АР наследуемая микроцефалия с олигофренией 10,035 (средняя по РФ 0,627), а также Х-сцепленный синдром умственной отсталости с тугоухостью, нанизмом и, гипогенитализмом 6,690 (средняя по РФ 0,278), врожденный нистагм, подтвержденный молекулярно-генетическими методами – 10,035/100000 мужчин (средняя по РФ 2,835 мужчин).

В обследованной популяции выявлены низкие показатели частоты встречаемости вульгарного ихтиоза – 1,673/100000 (средняя по РФ 18,407), нейрофиброматоза – 1,673/100000 (средняя по РФ 5,670), наследственной моторно-сенсорной нейропатии – 0,836/100000 (средняя по РФ 6,610), ихтиозиформной эритродеремии – 0,836/100000 (средняя по РФ 2,393)

Двадцать шесть нозологических форм впервые диагностированы в генетико-эпидемиологических исследованиях европейской части РФ (помечены в **таблице** – н/д). Большая часть заболеваний и наследственных синдромов выявлены в единичных семьях.

Подводя итоги анализа разнообразия МНБ в трех районах РСОА, можно сделать следующее заключение: выявленный нами спектр наследственной патологии в целом характерен и для других популяций европейской части РФ, однако, как и в большинстве обследованных нами популяций наблюдается его специфичность. С более высокими значениями распространенности, чем в других популяциях РФ выявлены синдром Элерса-Данло, миотоническая дистрофия, несиндромальная умственная отсталость с различными типами наследования, различные формы пигментного ретинита и др. Некоторые заболевания встречались реже, чем в среднем в РФ, – вульгарный ихтиоз, нейрофиброматоз, наследственная моторно-сенсорная нейропатия и ихтиозиформная эритродеремия. Изучение разнообразия МНБ в других районах РСОА и обобщенный анализ генетической структуры исследуемого региона позволит понять выявленные различия.

Литература

1. Гетоева З.К., Кадышев В.В., Джаджиева М.Ю., Галкина В.А., Перепелов А.В., Михайлова Л.К., Тебиева И.С., Гинтер Е.К., Зинченко Р.А. Медико-генетическое изучение населения Республики Северная Осетия Алания. I. Отягощенность наследственной патологией в трех районах. *Медицинская генетика*. 2019; 18(6): 34-42.
2. Зинченко Р.А., Ельчинова Г.И., Поляков А.В., Гинтер Е.К. Особенности распространения наследственных болезней в различных популяциях России. *Генетика*. 2007; 43(9):1246-1254.
3. Зинченко Р.А., Ельчинова Г.И., Галкина В.А., Кириллов А.Г., Абрукова А.В., Петрова Н.В., Тимковская Е.Е., Зинченко С.П., Шокарев Р.А., Морозова А.А., Близнец Е.А., Вассерман Н.Н., Степанова А.А., Поляков А.В., Гинтер Е.К. Дифференциация этнических групп России по генам наследственных болезней. *Медицинская генетика*. 2007; 6(2):29-37.
4. 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.
5. Гинтер Е.К., Ревазов А.А., Таланов М.И. и др. Медико-генетическое изучение населения Костромской области: 2. Разнообразие наследственной патологии в пяти районах области. *Генетика*. 1985; 21(8):1294-1301.
6. 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. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2019; 27(5): 865-877.
7. 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; 30(1): 107-111.
8. Амелина С.С., Шокарев Р.А., Кривенцова Н.В., Хлебникова О.В., Ельчинова Г.И., Зинченко Р.А. Генетико-эпидемиологическое изучение Ростовской области. *Медицинская генетика*. 2005; 4(8): 371-377.
9. Мамедова Р.А., Ельчинова Г.И., Старцева Е.А. и др. Генетическая структура и груз наследственных болезней в пяти популяциях Архангельской области. *Генетика*. 1996; 32(6): 837-841.
10. Мамедова Р.А., Кадошникова М.Ю., Брусинцева О.В. и др. Медико-генетическое описание населения двух районов Краснодарского края. *Генетика*. 1999; 35(1): 68-73.
11. Зинченко Р.А., Ельчинова Г.И., Руденская Г.Е., Галкина В.А., Ларина Т.Ю., Козлова С.И., Ижевский П.В., Гинтер Е.К. Комплексное популяционно- и медико-генетическое изучение двух районов Тверской области. *Генетика*. 2004; 40(5):667-676.
12. Зинченко Р.А., Ельчинова Г.И., Гинтер Е.К. Факторы, определяющие распространение наследственных болезней в российских популяциях. *Медицинская генетика*. 2009; 8,12(90): 7-23.

References

1. Getoeva Z.K., Kadyshev V.V., Djadjieva M.Yu., Galkina V.A., Perepelov A.V., Mikhailova L.K., Tebieva I.S., Ginter E.K., Zinchenko R.A. Mediko-geneticheskoe izuchenie naselenija Respubliki Severnaja Osetija Alanija. I. Otjagoshhennost' nasledstvennoj patologiej v treh rajonah [Medical genetic study of the Republic of North Ossetia Alania. I. Load of hereditary pathology in three districts]. *Meditsinskya genetika [Medical genetics].* 2019; 18(6): 34-42. (In Russ.)
2. Zinchenko R.A., El'chinova G.I., Poljakov A.V., Ginter E.K. Osobennosti rasprostranenija nasledstvennyh boleznej v razlichnyh populjacijah Rossii [Features of the spread of hereditary diseases in different populations of Russia]. *Genetika. [Genetics].* 2007; 43(9):1246-1254. (In Russ.)
3. Zinchenko R.A., El'chinova G.I., Galkina V.A., Kirillov A.G., Abrukova A.V., Petrova N.V., Timkovskaja E.E., Zinchenko S.P., Shokarev R.A., Morozova A.A., Bliznec E.A., Vasserman N.N., Stepanova A.A., Poljakov A.V., Ginter E.K. Differenciacija jetnicheskih grupp Rossii po genam nasledstvennyh boleznej [Differentiation of ethnic groups of Russia in the genes of hereditary diseases]. *Meditsinskya genetika [Medical genetics]* 2007; 6(2):29-37. (In Russ.)
4. Dong-Dong Wu and Ya-Ping Zhang. Different level of population differentiation among human genes. *BMC Evolutionary Biology*. 2011;11(16). doi:10.1186/1471-2148-11-16.
5. Ginter E.K., Revazov A.A., Talanov M.I. et al. Mediko-geneticheskoe izuchenie naselenija Kostromskoj oblasti: 2. Raznoobrazie nasledstvennoj patologii v pjati rajonah oblasti [Medical genetic study of the population of the Kostroma region: 2. Variety of hereditary pathology in five districts of the region]. *Genetika. [Genetics].* 1985; 21(8):1294-1301. (In Russ.)
6. Zinchenko R.A., Kutsev S.I., Aleksandrova O.Yu., Ginter E.K. Osnovnyye metodologicheskiye podkhody k vyyavleniyu i diagnostike monogennykh nasledstvennykh zabolevaniy i problemy v organizatsii meditsinskoy pomoshchi i yedinykh profilakticheskikh program [Main methodological approaches to the identificationand diagnosis of monogenic hereditary diseases and problems in the organization of medical care and unified preventive programs]. Problemy sotsial'noy gigiyeny, zdravookhraneniya i istorii meditsiny *[Problems of social hygiene, health care and the history of medicine]*. 2019; 27(5): 865—877. (In Russ)
7. Ginter E.K., Mamedova R.A., El'chinova G.I., Brusintseya O.V. Geneticheskaja struktura populjacij Kirovskoj oblasti i osobennosti territorial'nogo raspredelenija v nej autosomno-recessivnyh zabolevanij. [Genetic structure of regulations and characteristics of geographic distribution of autosomal recessive diseases in the Kirov region]. *Genetika. [Genetics].* 1994; 30(1): 107-111. (In Russ)
8. Amelina S.S., Shokarev R.A., Kriventsova N.V. et al. Genetiko-jepidemiologicheskoe izuchenie Rostovskoj oblasti [Genetic and epidemiological study of the Rostov region.]. *Meditsinskya genetika [Medical genetics]* 2005; 4(8): 371-377. (In Russ.)
9. 9. Mamedova R.A., El'chinova G.I., Starceva E.A. et al. Geneticheskaja struktura i gruz nasledstvennyh boleznej v pjati populjacijah Arhangel'skoj oblasti [Genetic structure and load of hereditary diseases in five populations of the Arkhangelsk region]. *Genetika. [Genetics].* 1996; 32(6): 837-841. (In Russ.)
10. 10. Mamedova R.A., Kadoshnikova M.Ju., Brusinceva O.V. et al. Genetic structure and load of hereditary diseases in five populations of the Arkhangelsk region [Medical genetic description the population of the two districts of the Krasnodar territory]. *Genetika. [Genetics].* 1999; 35(1): 68-73. (In Russ.)
11. 11. Zinchenko R.A., El'chinova G.I., Rudenskaja G.E., Galkina V.A., Larina T.Ju., Kozlova S.I., Izhevskij P.V., Ginter E.K. Kompleksnoe populjacionno- i mediko-geneticheskoe izuchenie dvuh rajonov Tverskoj oblasti [Complex population and medical genetic study of two districts of Tver region]. *Genetika. [Genetics*]. 2004; 40(5):667-676. (In Russ.)
12. 12. Zinchenko R.A., El'chinova G.I., Ginter E.K. Faktory, opredeljajushhie rasprostranenie nasledstvennyh boleznej v rossijskih populjacijah [Factors determining the spread of hereditary diseases in Russian populations]. *Meditsinskya genetika [Medical genetics].* 2009; 8;12(90): 7-23. (In Russ.)