

# Груз и разнообразие наследственных заболеваний скелета у детского населения 12 районов в Ростовской области

Вальков Р.А.<sup>1</sup>, Амелина С.С.<sup>2</sup>, Михайлова Л.К.<sup>3</sup>, Ветрова Н.В.<sup>4</sup>,  
Пономарева Т.И.<sup>2</sup>, Амелина М.А.<sup>4</sup>, Зинченко Р.А.<sup>5,6</sup>

<sup>1</sup> Негосударственное учреждение здравоохранения «Дорожная клиническая больница на станции Ростов-Главный ОАО «РЖД», Ростов-на-Дону, e-mail: rvalkov@mail.ru

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону, e-mail: samelina60@mail.ru

<sup>3</sup> ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, e-mail: cito-uchsovet1@mail.ru

<sup>4</sup> Академия биологии и биотехнологии им. Д.И. Ивановского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Южный Федеральный Университет», Ростов-на-Дону, e-mail: samelina60@mail.ru

<sup>5</sup> ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», Москва, e-mail: renazinchenko@mail.ru

<sup>6</sup> ФГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва

Представлены результаты комплексного медико- и популяционно-генетического исследования наследственных заболеваний скелета (НЗС) у детского населения 12 районов Ростовской области (РО). **Цель:** генетико-эпидемиологический анализ груза и разнообразия НЗС у детского населения РО. Оценка роли генетической структуры РО в дифференциации значений отягощенности детского населения НЗС в 12 районах РО. **Материалы и методы:** тотально обследовано детское население 12 районов РО суммарной численностью 101 845 детей (46 356 городского и 55 489 сельского). Рассчитан груз аутосомно-доминантной (АД), аутосомно-рецессивной (АР) и Х-сцепленной (Х-сц) патологии скелета у детей. **Результаты:** суммарный показатель отягощенности НЗС детского населения Ростовской области составил  $2,47 \pm 0,16/1000$  (1:404 детей). Выявлена дифференциация в значениях груза (АД и АР патологии) как между отдельными районами, внутри районов, между городским и сельским населением. Проведен корреляционный анализ груза с показателями случайного инбридинга с целью определения причин выявленных различий. Описан нозологический спектр наиболее частых форм НЗС у детского населения РО. **Вывод:** показано влияние генетической структуры изученных популяций (подразделенности и миграционных характеристик) на значения груза наследственных болезней скелета. Сравнительный анализ суммарной отягощенности НЗС детского и взрослого населения по районам показал преобладание отягощенности детского населения над грузом НЗС у взрослого населения в 0,5–3,5 раза.

**Ключевые слова:** наследственные заболевания скелета, сегрегационный анализ, отягощенность АД, АР, Х-сц. наследственными заболеваниями скелета, случайный инбридинг, корреляционный анализ, Ростовская область.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Исследование выполнено при финансовой поддержке грантов: Российского научного фонда № 17-15-01051 (изучение генетической структуры, забор крови, выделение ДНК, проведение ДНК-диагностики у населения Ростовской области), грант Российского фонда фундаментальных исследований №18-015-00090 (определение структуры груза и разнообразия среди детского населения Ростовской области).

## The load and diversity of hereditary skeletal disorders among the children in population of Rostov Region

Valkov R.A.<sup>1</sup>, Amelina S.S.<sup>2</sup>, Mikhailova L.K.<sup>3</sup>, Vetrova N.V.<sup>4</sup>,  
Ponomareva T.I.<sup>2</sup>, Amelina M.A.<sup>4</sup>, Zinchenko R.A.<sup>5,6</sup>

<sup>1</sup> Railroad Clinical Hospital at the Rostov-Main Station of the Joint-Stock Company «Russian Railways», Rostov-on-Don, e-mail: rvalkov@mail.ru

<sup>2</sup> The Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, e-mail: samelina60@mail.ru

<sup>3</sup> Federal state budgetary Institution «Central Research Institute NN Priorova» Health Ministry, Moscow, e-mail: cito-uchsovet1@mail.ru

<sup>4</sup> Academy of Biology and Biotechnology «Southern Federal University», 194/1 prospect Stachki, Rostov-on-Don, e-mail: samelina60@mail.ru

<sup>5</sup> Federal state scientific budgetary Institution «Research Centre for Medical Genetics» Moscow, e-mail: renazinchenko@mail.ru

<sup>6</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

The study presents the results of a complex medical and population genetic study of hereditary skeletal disorders (HSD) in the child population of 12 districts of the Rostov Region (RR). The aim of the study was to perform genetic and epidemiological analysis of genetic load and diversity of HSD in the child population of RR; as well as to evaluate the role of the genetic structure of RR in the differentiation of

the HSD load values in the child population in 12 districts of the RR. **Materials and methods:** The total size of the investigated population of 12 districts of RR is 101845 children (46356 urban and 55489 rural). A load of autosomal dominant (AD), autosomal recessive (AR) and X-linked (XL) HSD is calculated. **Results:** the total genetic load of HSD among child population of the RR was  $2.47 \pm 0.16/1,000$  (1:404 children). The differentiation in the values of the load (AD and AR pathology) was identified both between districts and within the districts, as well as between the urban and rural populations. A correlation analysis of genetic load and values of random inbreeding was conducted to determine the reasons for the differences found. The nosological spectrum of the most frequent forms of HSD in the child population of the RR is described. **Conclusion:** the influence of the genetic structure of the studied populations (in terms of subdivision and migration characteristics) on the values of the genetic load of HSD is shown. Comparative analysis of a total load of HSD in child and adult populations in different districts showed the prevalence of the hereditary load of HSD in the child population over the adult population in 0.5–3.5 times.

**Keywords:** Hereditary skeletal disorders, segregation analysis, load of AD, AR, X-linked hereditary skeletal disorders, random inbreeding, correlation analysis, Rostov Region.

### Введение

В структуре всех врожденных заболеваний наследственные нарушения скелета составляют около 30% [1, 2]. В России частота врожденных аномалий скелета варьирует от 47 до 237 случаев на 1000 детского населения. Они составляют в структуре инвалидирующей патологии детей 30%, причем к 4-летнему возрасту количество инвалидов увеличивается в 2,5 раза по сравнению с новорожденными [3]. В свою очередь, по данным ВОЗ, суммарный вклад всех наследственных и врожденных заболеваний в младенческую и детскую смертность в развитых странах составляет 25% в возрасте до 1 года и 23% в возрасте от 1 года до 4 лет [4]. Эпидемиологические исследования, посвященные изучению отягощенности и распространенности НЗС среди детского населения с учетом их клинической и генетической гетерогенности в популяциях скудны [5–8]. Проведение полноценного сравнительного анализа распространенности НЗС, как и другой наследственной патологии в различных популяциях, сопряжено с определенными трудностями, что обусловлено разницей в методологических подходах к ее изучению у различных авторов, а также количеством и качеством первичного материала. В России исследования по оценке груза моногенных наследственных болезней среди детского населения отдельных регионов проводятся только в лаборатории генетической эпидемиологии ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» [5]. В данной публикации впервые приводятся данные об отягощенности, распространенности и спектре наследственных заболеваний скелета (НЗС) среди детского населения Ростовской области (РО).

### Материалы и методы

За период 2006–2016 гг. проведено генетико-эпидемиологическое исследование в 12 районах РО (Цимлянском, Волгодонском, Егорлыкском, Целинском, Матвеево-Курганском, Родионово-Несветайском, Миллеровском, Тарасовском, Дубовском, Зимовниковском, Красносулинском и Мясниковском). Сбор материала проводился в соответствии с протоколом и методами, разработанными и применяемыми на протяжении 35 лет в лаборатории генетической эпидемиологии

ФГБНУ «МГНЦ» [5, 9], что позволило сравнить результаты, полученные в РО с таковыми в ранее изученных регионах РФ. Первичный отбор пациентов проводили с использованием различных источников регистрации: анкетирование медицинских работников; документы по инвалидам различного возраста (БМСЭ и СОБЕС); информация из специализированных домов интернатов РО. На следующем этапе осуществлялось формирование единой базы данных больных с предположительной наследственной патологией и врачи-генетики различного профиля проводили осмотр пробандов и членов их семей. В результате медико-генетического обследования в 12 районах РО выявлен 1481 больной из 1008 семей с различной предположительно моногенной наследственной патологией. Далее из общей выборки пациентов с различными заболеваниями отобраны пациенты с подозрением на НЗС. Отбор пациентов проводили в соответствии с рекомендациями, утвержденными на 11-м съезде Международного общества скелетных дисплазий в 2015 году в Болонье, Италия [10]. Рассматриваемая группа пациентов с НЗС представлена 584 больными из 391 семьи. Первоначально оценивалась клиническая картина. Пациенты с наличием любых скелетных аномалий, не являющихся результатом воздействия внешних факторов и определяемых при визуальном осмотре, включены в дальнейший анализ. В последующем оценивали результаты дополнительных, преимущественно лучевых, методов исследования (рентгенографии, РКТ, МРТ, УЗИ) для уточнения диагноза и дифференциальной диагностики. При необходимости забиралась кровь на молекулярно-генетическое исследование, и вносились окончательные коррективы в базу данных, в том числе с учетом имеющихся результатов рентгенологических, цитогенетических, лабораторных и других методов исследования. Во всех семьях при осмотре и взятии крови у пациентов (или их родителей в случае несовершеннолетних детей) получено письменное информированное согласие.

Суммарная численность обследованного населения 12 районов РО составила 497 460 чел. (выборка более чем на 90% представлена русским населением), из которых 101 845 — дети до 18 лет (20,47% от всего населения). Выборка охватывает север, юг, запад и восток об-

ласти, и включает наиболее оседлые районы обследуемого региона. К «городскому», относили население, проживающее в райцентрах и городах, к «сельскому» — проживающих в сельской местности. Численность детей, проживающих в «городах» составила 46356 (22,64% от всего населения), в «селе» — 55489 (18,96%). Общая численность и численность детского населения 12 обследованных районов РО представлена в табл. 1.

Как следует из табл. 1, доля детского населения варьирует в широких пределах по районам области. В городских поселениях — от 14,72% в г.Миллерово Миллеровского района до 63,88% в ст.Романовской Волгодонского района. В сельской местности значения колеблются от 14,80% в Матвеево-Курганском районе до 27,47% в Волгодонском районе. В среднем по районам области доля детского населения составляет 21,05% и колеблется от 17,39% в Матвеево-Курганском районе до 35,81% в Волгодонском районе.

Проведен сегрегационный анализ в зависимости от предполагаемого типа наследования, который показал хорошее соответствие ожидаемому АД ( $\rho = 0,46 \pm 0,05$ ;  $\pi = 0,67$ ) и АР ( $\rho = 0,23 \pm 0,05$ ;  $\pi = 0,89$ ); доля спорадических случаев  $x = 0,08 \pm 0,07$  типам наследования. На основании клинических, генеалогических данных и проведенного сегрегационного анализа рассчитана отягощенность АД, АР и Х-сц. патологией для детского населения обследованных районов РО.

*Оценки отягощенности населения НЗС.* Значения отягощенности АД и АР заболеваниями рассчитаны на 1000 обследованного детского населения, Х-сц. — 1000 мальчиков. Расчет отягощенности проведен, исходя из реального соотношения количества больных с определенным типом наследственной патологии

к численности обследованной популяции, по формуле:  $f = n/N$ , где  $n$  — число больных,  $N$  — численность детей. Сравнение отягощенности НЗС между районами проведено с использованием критерия  $\chi^2$  [11].

*Анализ разнообразия НЗС в РО.* Для изучения разнообразия НЗС составлен реестр выявленных нозологических форм, ранжированный в соответствии с Международной номенклатурой наследственных заболеваний скелета, пересмотра 2015 года. Для каждого заболевания рассчитана распространенность.

*Корреляционный анализ.* Для определения роли генетико-демографической структуры и факторов популяционной динамики в формировании различий по отягощенности детского населения НЗС по обследованным районам области проведен прямой корреляционный анализ (по Пирсону) зависимости груза АД, АР НЗС от значений случайного инбридинга  $F_{ST}$ , и индекса эндогамии, оцененного в 16 субпопуляциях с использованием программы Statistica 10, версия: 10.0.1011.6.

## Результаты и обсуждение

В совокупности, симптомы НЗС отмечались у 584 (39,43%) пациентов с моногенной наследственной патологией, в том числе симптомы поражения опорно-двигательного аппарата выявлены у 252 детей до 18 лет из 205 семей. Изолированные формы диагностированы у 118 (46,82%) пациентов из 98 семей, синдромальные — у 134 (53,17%) ребенка из 108 семей. АД формы НЗС среди детей выявлены в 75% случаев (189 больных из 147 семей), АР — в 23,02% случаев (58 больных из 54 семей), Х-сц. — 1,98% (5 больных из 4 семей).

Таблица 1

Численность городского и сельского, детского и всего населения 12 обследованных районов РО

Район	Численность населения								
	Город			Село			Общая		
	Всего, чел.	Дети, чел.	%	Всего, чел.	Дети, чел.	%	Всего, чел.	Дети, чел.	%
Цимлянский	15 298	2921	19,09	20 800	3749	18,02	36 098	6670	18,48
Волгодонский	7044	4500	63,88	23 716	6515	27,47	30 760	11 015	35,81
Целинский	11 850	2683	22,64	26 980	4406	16,33	38 830	7089	18,26
Егорлыкский	18 586	4848	26,08	19 014	4038	21,24	37 600	8886	23,63
Тарасовский	8878	3161	35,60	24 441	4900	20,05	33 319	8061	24,19
Миллеровский	38 874	5724	14,72	36 327	7651	21,06	75 201	13 375	17,79
Родионово-Несветайский	6212	1232	19,83	17 330	3126	18,04	23 542	4358	18,51
Матвеево-Курганский	14 408	3314	23,00	31 167	4612	14,80	45 575	7926	17,39
Дубовский	8185	1674	20,45	15 000	2617	17,45	23 185	4291	18,51
Зимовниковский	17 776	4887	27,49	20 295	3025	14,91	38 071	7912	20,78
Красносулинский	42 936	8212	19,13	34 911	6382	18,28	77 847	14594	18,75
Мясниковский	14 737	3200	21,71	22 695	4468	19,69	37 432	7668	20,49
ВСЕГО	204 784	46 356	22,64	292 676	55 489	18,96	497 460	101 845	20,47

В табл. 2 показана доля больных детей по отношению ко всем выявленным больным с АД-, АР- и Хсц-заболеваниями по 12 обследованным районам. Как следует из табл. 2, наибольший процент пациентов детского возраста относительно всех выявленных больных, отмечен в группе АР заболеваний — до 80% в Зимовниковском и Мясниковском районах. Несколько меньшее количество пациентов среди детей выявлено в группе с АД-типом наследования.

Подобное распределение больных детского возраста среди всех больных с НЗС объясняется тем, что как и для большинства наследственных болезней, пациенты с АР- и Хсц-патологией (в отличие от АД-заболеваний) имеют меньшую продолжительность жизни, низкую приспособленность и реже выявляются среди взрослого населения [5]. Часть заболеваний с АД-типом наследования манифестирует в более зрелом возрасте и характеризуется средней жизнеспособностью и приспособленностью, приближающейся к 1. Как видно из табл. 2, доля больных детей по районам варьирует: наименьшая доля — в Мясниковском районе (22,92%), наибольшая — в Цимлянском (58,33%).

#### Показатели груза НЗС с различными типами наследования у населения 12 районов Ростовской области

В табл. 3 представлена отягощенность НЗС детского населения в городских и сельских субпопуляциях 12 районов РО. Средневзвешенные значения отягощенности детского населения НЗС в «городах» и «селах» значительно отличаются между собой. Общая отягощенность АД,

АР и Хсц. заболеваниями скелета в сельской местности практически в 4 раза выше, чем в городах и районных центрах:  $3,82 \pm 0,26$  и  $0,86 \pm 0,14$  соответственно.

Сравнение значений груза АД НЗС у детей между «городом» ( $0,60 \pm 0,11$ ) и «селом» ( $2,90 \pm 0,23$ ) выявило значимые различия между рассматриваемыми группами ( $\chi^2 = 26,78$ ,  $p > 0,01$ , d.f. = 11). Статистически значимые различия обнаружены и при сравнении отягощенности детей из «городских» и «сельских» популяций АР- ( $\chi^2 = 22,98$ ,  $p > 0,01$ , d.f. = 11) и Хсц. патологией. Различия между районами внутри рассматриваемых групп «город» и «село» выявлены и при сравнении отягощенности детей АД- ( $\chi^2 = 47,49$ ,  $p > 0,05$ , d.f. = 11) и АР- ( $\chi^2 = 14,07$ ,  $p > 0,05$ , d.f. = 11) патологией. Абсолютные значения груза АД-патологии варьируют от 0 в райцентрах Волгодонского, Родионово-Несветайского и Дубовского районов до  $6,11 \pm 1,52$  в сельской местности Дубовского района, АР-патологии — от 0 в райцентрах Волгодонского, Родионово-Несветайского, Дубовского, Целинского и Егорлыкского районов до  $1,70 \pm 0,47$  в сельской местности Миллеровского района. Для Хсц. патологии сравнение между районами провести не удалось ввиду малого абсолютного количества больных, либо их отсутствия. Значение груза Хсц. патологии варьирует в широких пределах — от 0 во всех райцентрах РО и 8 районах (Цимлянский, Волгодонский, Целинский, Егорлыкский, Матвеево-Курганский, Дубовский, Зимовниковский, Мясниковский) до  $0,64 \pm 0,64$  в сельской местности Родионово-Несветайского района. Таким образом, выявлена дифференциация в значениях груза АД и АР патологии между отдельными районами, и в большей мере, между группами «город» и «село».

Таблица 2

#### Доля больных детей по отношению ко всем выявленным больным с АД-, АР- и Хсц-заболеваниями по 12 обследованным районам

Район (*)	Численность населения								
	АД			АР			Хсц.		
	Всего, чел.	Дети, чел.	%	Всего, чел.	Дети, чел.	%	Всего, чел.	Дети, чел.	%
Цимлянский (58,33%)	17	10	58,82	7	4	57,14	0	0	0,00
Волгодонский (48,98%)	42	20	47,62	7	4	57,14	0	0	0,00
Целинский (30,43%)	34	11	32,35	12	3	25,00	0	0	0,00
Егорлыкский (47,06%)	26	10	38,46	8	6	75,00	0	0	0,00
Тарасовский (57,89%)	30	19	63,33	7	2	28,57	1	1	100,00
Миллеровский (50,55%)	66	30	45,45	19	14	73,68	6	2	33,33
Родионово-Несветайский (25,64%)	23	7	30,43	10	2	20,00	6	1	16,67
Матвеево-Курганский (50,82%)	48	23	47,92	13	8	61,54	0	0	0,00
Дубовский (56,67%)	27	16	59,26	3	1	33,33	0	0	0,00
Зимовниковский (44,19%)	38	15	39,47	5	4	80,00	0	0	0,00
Красносулинский (34,57%)	69	21	30,43	8	6	75,00	4	1	25,00
Мясниковский (22,92%)	39	7	17,95	5	4	80,00	4	0	0,00
ВСЕГО	459	189	41,18	104	58	55,77	21	5	23,81

Примечание. \* — в скобках указан суммарный процент больных детей по отношению ко всем выявленным больным

**Влияние факторов популяционной динамики на формирование груза НЗС у населения в 12 районах Ростовской области**

Для определения роли генетико-демографической структуры населения и факторов популяционной динамики в формировании различий по отягощенности детского населения НЗС по обследованным районам обла-

сти проведен прямой корреляционный анализ (по Пирсону) зависимости груза НЗС от значений случайного инбридинга  $F_{ST}$ , и индекса эндогамии, оцененного в 16 субпопуляциях РО (табл. 4).

Коэффициент корреляции между значениями случайного инбридинга и суммарным грузом НЗС у детей  $R = 0,80$ , для АД-патологии  $R = 0,72$ , для АР-патологии

**Отягощенность НЗС детского населения 12 районов РО (в расчете на 1000 детей)**

Таблица 3

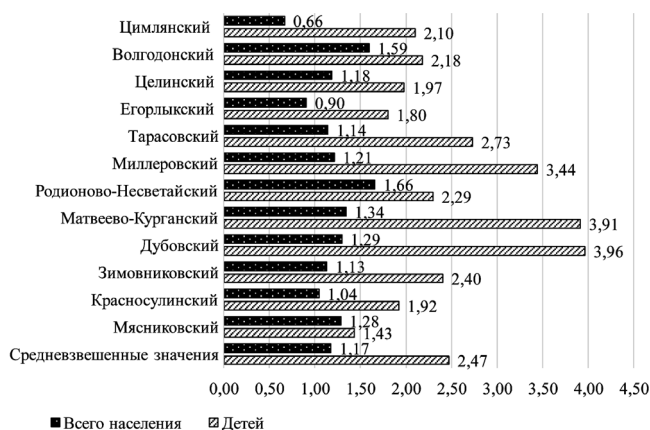
Районы	Городская популяция/райцентры				Сельская популяция			
	АД	АР	Х-сц.	Общ.	АД	АР	Х-сц.	Общ.
Цимлянский	0,68 ± 0,48	0,68 ± 0,48	0	1,37 ± 0,68	2,13 ± 0,75	0,53 ± 0,38	0	2,67 ± 0,84
Волгодонский	0	0	0	0	3,07 ± 0,69	0,61 ± 0,31	0	3,68 ± 0,75
Целинский	1,86 ± 0,83	0	0	1,86 ± 0,83	1,36 ± 0,56	0,68 ± 0,39	0	2,04 ± 0,68
Егорлыкский	0,41 ± 0,29	0	0	0,41 ± 0,29	1,98 ± 0,70	1,49 ± 0,61	0	3,47 ± 0,93
Тарасовский	0,32 ± 0,32	0,32 ± 0,32	0	0,63 ± 0,45	3,67 ± 0,86	0,20 ± 0,20	0,41 ± 0,41	4,08 ± 0,91
Миллеровский	0,52 ± 0,30	0,17 ± 0,17	0	0,70 ± 0,35	3,53 ± 0,68	1,70 ± 0,47	0,52 ± 0,37	5,49 ± 0,84
Родионово-Несветайский	0	0	0	0	2,24 ± 0,85	0,64 ± 0,45	0,64 ± 0,64	3,20 ± 1,01
Матвеево-Курганский	1,81 ± 0,74	0,60 ± 0,43	0	2,41 ± 0,85	3,69 ± 0,89	1,30 ± 0,53	0	4,99 ± 1,04
Дубовский	0	0	0	0	6,11 ± 1,52	0,38 ± 0,38	0	6,50 ± 1,57
Зимовниковский	0,20 ± 0,20	0,20 ± 0,20	0	0,41 ± 0,29	4,63 ± 1,23	0,99 ± 0,57	0	5,62 ± 1,36
Красносулинский	0,85 ± 0,32	0,24 ± 0,17	0	1,10 ± 0,37	2,19 ± 0,59	0,63 ± 0,31	0,31 ± 0,31	2,98 ± 0,68
Мясниковский	0,31 ± 0,31	0,94 ± 0,54	0	1,25 ± 0,62	1,34 ± 0,55	0,22 ± 0,22	0	1,57 ± 0,59
Средневзвешенные значения	0,60 ± 0,11	0,26 ± 0,07	0	0,86 ± 0,14	2,90 ± 0,23	0,83 ± 0,12	0,18 ± 0,08	3,82 ± 0,26

**Значения случайной составляющей инбридинга  $F_{ST}$ , индекса эндогамии и отягощенности детского населения наследственными АД и АР НЗС**

Таблица 4

Субпопуляция	$F_{st}$	Индекс эндогамии	Груз АД	Груз АР	Груз общ.
Цимлянский район	0,00057	0,31	2,13	0,53	2,67
Целинский район	0,00102	0,38	1,36	0,68	2,04
Егорлыкский район	0,00125	0,38	1,98	1,49	3,47
Тарасовский район	0,00104	0,34	3,67	0,20	4,08
Миллеровский район	0,00130	0,49	3,53	1,70	5,49
Родионово-Несветайский район	0,00121	0,35	2,24	0,64	3,20
Матвеево-Курганский район	0,00092	0,36	3,69	1,30	4,99
Зимовниковский	0,00104	0,43	4,63	0,99	5,62
г. Цимлянск	0,00016	0,13	0,68	0,68	1,37
п. Целина	0,00027	0,21	1,86	0,00	1,86
ст. Егорлыкская	0,00020	0,25	0,41	0,00	0,41
п. Тарасовский	0,00036	0,21	0,32	0,32	0,63
г. Миллерово	0,00023	0,29	0,52	0,17	0,70
сл. Родионово-Несветайская	0,00042	0,1	0,00	0,00	0,00
п. Матвеев Курган	0,00023	0,16	1,81	0,60	2,41
п. Зимовники	0,00022	0,28	0,20	0,20	0,41





Суммарная (АД, АР и Хсц.) отягощенность НЗС детского и всего обследованного населения в 12 районах Ростовской области.

—  $R = 0,71$ . Такая ситуация характерна и для всего населения обследованных районов, и для других популяций России [12]. Коэффициенты корреляции между отягощенностью детского населения АД и АР НЗС и индексом эндогамии составили  $R = 0,71 \pm 0,19$  и  $R = 0,67 \pm 0,19$  соответственно. Максимальный коэффициент корреляции значений отягощенности детского населения и индекса эндогамии ( $R = 0,73 \pm 0,18$ ) получен для значений суммарной (АД, АР и Хсц.) отягощенности детского населения НЗС. Полученные данные свидетельствовали о том, что одной из основных причин дифференциации субпопуляций по грузу НЗС является подразделенность популяции и генетический дрейф, несмотря на невысокие абсолютные значения случайного инбридинга  $F_{ST}$ .

Сравнительный анализ суммарной отягощенности НЗС детского и взрослого населения по районам показал (рисунок) преобладание отягощенности детского населения над грузом НЗС у взрослого населения в 0,5–3,5 раза.

Значения суммарной отягощенности у детей между районами варьировали от  $1,43 \pm 0,43$  (1:697 детей) в Мясниковском районе до  $3,96 \pm 0,96$  (1:252 детей) в Дубовском районе. Для взрослого населения от  $0,66 \pm 0,14$  в Цимлянском, до  $1,66 \pm 0,27$  в Родионово-Несветайском районе. Суммарное значение отягощенности НЗС детского населения РО составило  $2,47 \pm 0,16$  на 1000 (1:404 детей). Среди взрослого населения этот показатель равен  $1,17 \pm 0,05$  на 1000 населения (1:852 человека).

### Разнообразие НЗС в Ростовской области

Нозологический спектр НЗС, ранжированный в соответствии с классификацией 2015 года, составил 78 заболеваний: 37 заболеваний с изолированным поражением опорно-двигательного аппарата и 41 нозоформа, при которых в состав наследственных синдромов входили различные скелетные аномалии.

Диагностика НЗС и верификация диагнозов осуществлялись по основным диагностическим каталогам и базам данных: В. МакКьюсика [13], Smith's Recognizable Pattern of Human Malformation [14], An Atlas of Characteristic Syndromes [15], A Color Atlas of Clinical Genetics [16], компьютерным диагностическим программам «POSSUM» и Лондонская база данных, «Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование» [17], «Bone Dysplasias: An atlas of constitutional disorders of skeletal development» [18]. Для ряда гетерогенных заболеваний не удалось точно идентифицировать нозологическую форму и установить номер по каталогу В. МакКьюсика [13] только на основании клинико-генеалогических данных, что обусловлено идентичностью клинических проявлений при различии первичной генетической причины. Однако в большинстве таких случаев в семьях имелось несколько больных с аналогичной клинической картиной, и заболевание наследовалось либо доминантно, либо рецессивно. Такие заболевания оставлены в спектре наследственных болезней, и объединены с максимально клинически схожими нозологиями (синдром Эллерса—Данло и несовершенный остеогенез).

Спектр частых (чаще, чем 1:50000) изолированных форм НЗС (табл. 5) представлен 12 АД формами (77 больных), 2 АР формами (13 больных). Спектр синдромальных форм НЗС представлен 6 АД формами (78 больных), 2 АР формами (8 больных) и 1 Хсц. формой (3 больными).

Распределение заболеваний в зависимости от распространенности показало (табл. 6), что наибольшую долю по числу больных — 179 (71,03%) составляют заболевания, встречающиеся с распространенностью 1:50000 и чаще.

В свою очередь, по числу нозологических форм преобладает группа редких заболеваний — 37 (47,44%). Минимальное число больных — 36 (14,29%) и минимальное количество нозологических форм — 18 (23,08%) выявлены в группе заболеваний с распространенностью 1:50000—1:100000.

Среди детского населения выявлено 8 нозологий с АД типом наследования, представленных только у детей (8 больных). Среди них синдромы подколенного птеригиума, Кабуки, Лангера—Гидеона, Рубинштейна—Тейби, Фримена—Шелдона, болезнь Олье, черепно-ключичный дизостоз, VATER-ассоциация. Среди АР заболеваний, выявленных только у детей, обнаружено 22 нозологии (32 больных). В основном разнообразие АР наследственных заболеваний скелета представлено синдромальными формами: синдромы Карпентера, брахиоскелетогенитальный, Опитца, церебро-окуло-фациальный, Коккейна и др. Среди изолированных АР НЗС выявлены диастрофическая дисплазия, метафизарная хондродисплазия тип МакКьюсика, метафизарная дисплазия тип Спар, болезнь Пайла, спондилоэпифизарная дисплазия Ирапа тип, спондилококостальный дизостоз, спондилоэпифизарная дисплазия Тарда с микроцефалией. Продолжительность жизни детей с такими заболеваниями, как правило, снижена, поэтому они ре-

же встречаются среди взрослого населения. Аналогичные особенности наблюдались при анализе отягощенности X-сц. патологией. Только среди детского населения выявлен мукополисахаридоз II типа.

### Выводы

Таким образом, в исследованных районах РО выявлены различия в отягощенности детского населения АД, АР и X-сц. НЗС как между районами, так и между группами «город» и «село», которые объясняются различной степенью генетической подразделенности популяций — действием эффективного дрейфа генов. Суммарная отягощенность НЗС в «селе» составила  $3,82 \pm 0,26/1000$ , в «городах и райцентрах» —  $0,86 \pm 0,14/1000$ . Среди детского населения по сравнению со взрослым преобладают все 3 группы

наследственной патологии (АД, АР, Xсц.): суммарные значения груза НЗС у детей составили  $2,47 \pm 0,16/1000$ , у взрослых —  $1,17 \pm 0,05/1000$ . Сравнительный анализ суммарной отягощенности НЗС детского и взрослого населения по районам показал преобладание отягощенности детского населения над грузом НЗС у взрослого населения в 0,5—3,5 раза. Наследственная патология у детей как правило представлена более тяжелыми АД и АР заболеваниями. Большинство из этих заболеваний или их типов являются причиной инвалидности или ранней смертности, в связи с чем значительно реже встречаются у взрослых. Значительная часть выявленных заболеваний у детей влияет на продолжительность и качество их жизни, что необходимо учитывать в оценке причин и профилактики детской смертности и инвалидности в практическом здравоохранении [19—21].

Таблица 5

### Спектр частых (распространенность 1:50000 детского населения и чаще) форм НЗС

ОМIM #	Диагноз	Число больных	Распространенность
Изолированные АД формы			
100800	Ахондроплазия	6	1:16974
146000	Гипохондроплазия	3	1:33948
156500	Метафизарная дисплазия, тип Шмида	3	1:33948
174200	Полидактилия, постаксиальная	7	1:14549
174400	Преаксиальная полидактилия, тип 1	7	1:14549
174500	Преаксиальная полидактилия, тип 2	7	1:14549
178110	Дистальный артрогрипоз, тип 8	4	1:25461
181800	Идиопатический сколиоз	3	1:33948
183600	Эктродактилия	5	1:20369
185900	Синдактилия, тип I	19	1:5360
186000	Синдактилия, тип II	3	1:33948
166200*	Несовершенный остеогенез	10	1:10185
Изолированные АР формы			
217100	ADAM комплекс	9	1:11316
235000	HEMI 3 syndromel	4	1:25461
Синдромальные АД формы			
129900	Синдром эктродактилии, эктодермальной дисплазии, расщелины губы/неба	3	1:33948
130000*	Синдром Элерса-Данлоса, классический тип	49	1:2078
154700	Синдром Марфана	11	1:9259
163950	Синдром Нунен	9	1:11316
164210	Синдром Гольденхара	3	1:33948
192350	VATER-ассоциация	3	1:33948
Синдромальные АР формы			
223370	Синдром Дубовица	5	1:20369
261800	Аномалад Пьера-Робена	3	1:33948
Синдромальные X-сц. формы			
305400	Синдром Аарского	3	1:33948

Примечание. \* — заболевания из гетерогенной группы.

**Число больных детей и нозологических форм заболеваний с НЗС, распределенные в зависимости от распространенности**

№	Распространенность	Формы		Больные		Средняя распространенность в группе
		Абс. число	Процент	Абс. число	Процент	
<b>АД</b>						
1	1:50000 и чаще	18	23,08%	155	61,51%	1:22058
2	1:50001-1:100000	9	11,54%	18	7,14%	1:50923
3	1:100001-1: 101845	18	23,08%	18	7,14%	1:101845
<b>АР</b>						
1	1:50000 и чаще	4	5,13%	21	8,33%	1:22774
2	1:50001-1:100000	9	11,54%	18	7,14%	1:50923
3	1:100001-1: 10184	17	21,79%	17	6,75%	1:101845
<b>Х-сц.</b>						
1	1:50000 и чаще	1	1,28%	3	1,19%	1:33948
2	1:50001-1:100000	0	0	0	0	0
3	1:100001-1: 10184	2	2,56%	2	0,79%	1:101845
	<b>ВСЕГО</b>	78	100,00	252	100,00	1:66567

### Список литературы

1. Бережный АП, Меерсон ЕМ, Юкина ГП и др. Остеохондродисплазия у детей. Душанбе, 1991. 192 с.
2. Волков МВ, Меерсон ЕМ, Нечволодова ОЛ и др. Наследственные системные заболевания скелета. М., 1982.
3. Тенилин НА. Ортопедо-хирургическая реабилитация детей с редкими врожденными аномалиями нижних конечностей. Автореферат на соиск.уч.ст.доктора медицинских наук. Нижний Новгород, 2009. 46 с.
4. Бочков НП. Клиническая генетика. М.:ГЕОТАР-МЕД, 2001
5. Зинченко РА, Ельчинова ГИ, Гинтер ЕК. Факторы, определяющие распространение наследственных болезней в российских популяциях. Медицинская генетика. 2009;8(12):7-23.
6. Andersen PE Jr, Hauge M. Osteogenesis imperfecta: a genetic, radiological, and epidemiological study. Clin. Genet. 1989 Oct;36(4):250-5.
7. Joshi RM, Bharucha BA, Kumta NB. Congenital limb defects. Indian Pediatr. 1985 Feb;22(2):107-12.
8. Kopikar GV, Joshi RM, Bharucha BA et al. Craniofacial malformations. Indian Pediatr. 1985 Jun;22(6):411-4.
9. Гинтер ЕК, Мамедова РА, Ельчинова ГИ, Брусинцева ОВ, Кадошникова МЮ, Петрова НВ, Букина АМ, Алалыкин АМ. Отягощенность аутосомно-рецессивной патологией популяций Кировской области и ее связь с инбридингом. Генетика. 1993;29(6):1042-1046.
10. Bonafé L, Cormier-Daire V, Hall C et al. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2015 revision // Am J Med Genet A. 2015 Dec;167A(12):2869-92. doi: 10.1002/ajmg.a.37365. Epub 2015 Sep 23.
11. Животовский ЛА. Популяционная биометрия. М. Наука. 1991;271с.

12. Зинченко РА, Гинтер ЕК. Особенности медико-генетического консультирования в различных популяциях и этнических группах. Медицинская генетика. 2008;7(10):20-29.

13. Online Mendelian Inheritance in Man [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://omim.org/> (дата обращения 15.02.2017)

14. Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation, 7th Edition. Kenneth Lyons Jones; Marilyn C Jones; Miguel del Campo (Eds). Publisher: Philadelphia, PA: Elsevier Saunders, 2014. 1016 p.

15. Wiedemann H-R, Grosse K-R, Dibbern H. An atlas of characteristic syndromes a visual aid to diagnosis. Edd. Wolf Medical Atlases: G. Barry Caruthers, M.D. (London), 1985. 413 p.

16. Barraitser M, Winter RA. Color Atlas of Clinical Genetics. Wolf Medical Publication Ltd (London), 1983. 159 p.

17. Козлова СИ, Демикова НС. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. М.:Авторская академия, 2007. 448 с.

18. Spranger JW, Langer LO Jr, Wiedemann HR. Bone Dysplasias: An atlas of constitutional disorders of skeletal development. Philadelphia:W.B.Saunders, 1974.

19. Гинтер ЕК, Зинченко РА, Ельчинова ГИ, Нурбаев СД, Балановская ЕВ. Роль факторов популяционной динамики в распространенности наследственной патологии в российских популяциях. Медицинская генетика. 2004;3(12):548-555.

20. Зинченко РА, Ельчинова ГИ, Ветрова НВ, Амелина МА, Петрин АН, Амелина СС. Эпидемиология наследственных болезней среди детского населения 12 районов Ростовской области. Отягощенность наследственных болезней и генетическая структура популяции. Медицинская генетика. 2013;12(5):21-28.

21. Бессонова ЛА, Ельчинова ГИ, Зинченко РА. Популяционная генетика наследственных болезней среди детского населения Республик Башкортостан, Республик Чувашия и Удмуртия. Генетика. 2012;48(5):644-654.