

**ПОНОМАРЕВА ТАТЬЯНА ИГОРЕВНА**

**ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ  
МОНОГЕННЫХ СИНДРОМОВ МНОЖЕСТВЕННЫХ  
ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ  
У НАСЕЛЕНИЯ РОСТОВСКОЙ ОБЛАСТИ**

03.02.07 «Генетика»

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Работа выполнена в Научно-исследовательском институте биологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Южный федеральный университет» Министерства образования и науки Российской Федерации

**Научный руководитель:**

**Амелина Светлана Сергеевна**, доктор медицинских наук

**Официальные оппоненты:**

**Куцев Сергей Иванович**, доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Медико-генетический научный центр» Российской академии медицинских наук, заведующий лабораторией мутагенеза

**Полоников Алексей Валерьевич**, доктор медицинских наук, профессор, Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры биологии, медицинской генетики и экологии

**Ведущая организация:**

Государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия последилового образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2013 г. в «\_\_\_» часов на заседании совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Д 212.015.13 при ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», по адресу: 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»

**Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2013 г.**

Ученый секретарь совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Д 212.015.13  
доктор биологических наук

В.И.Кочкаров

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность исследования

Моногенные синдромы множественных врожденных пороков развития (МВПР) одна из наиболее тяжелых и менее изученных среди всех групп наследственных заболеваний. Современное определение моногенного синдрома МВПР звучит как «устойчивое сочетание двух и более не индуцированных друг другом пороков развития в разных системах». В виду того что отдельные формы моногенных синдромов МВПР редки, а также характеризуются выраженным клиническим полиморфизмом, как внутри-, так и межсемейным, диагностика данной группы патологии достаточно затруднительна (Гинтер Е.К., 2003; Ильина Е.Г., 2006; Демикова Н.С. и др., 2007; Черненко Ю.В. и др., 2009).

Постоянное расширение знаний в области молекулярной генетики позволило уточнить первичный генетический дефект и, таким образом, подтвердить моногенную природу для многих синдромов МВПР. Для некоторых отдельных нозологических форм исследованиями последних лет доказана генетическая гетерогенность. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) – основная электронная база данных которая в настоящее время содержит наиболее полную информацию о всей известной наследственной патологии с учетом типов наследования и молекулярного дефекта и постоянно обновляется. В настоящее время в базе данных OMIM зарегистрировано 1249 синдромов МВПР, из которых 403 с аутосомно-доминантным, 675 с аутосомно-рецессивным и 171 с X-сцепленным типами наследования (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>).

Интернет-ресурс, посвященный орфанным заболеваниям, ежегодно публикует данные о распространенности (prevalence rate) редких заболеваний в Европейских странах, используя информацию веб-сайтов: orpha.net, GeneClinics, ЕМА (European Medicines Agency), поисковый алгоритм Medline, а также последние публикации статей, монографии и отчеты экспертов ([www.orpha.net](http://www.orpha.net)). Все нозологические формы, относящиеся к группе моногенных синдромов МВПР, относятся к редким заболеваниям. Распространенность большинства нозологических форм синдромов по мировым данным не превышает 1 на 100 000 (Гинтер Е.К., Зинченко Р.А., 2006; 2008; Зинченко Р.А. и др., 2009; 2012; [www.eurocat-network.eu](http://www.eurocat-network.eu); [www.orpha.net](http://www.orpha.net)). Однако разнообразие нозологических форм синдромов, которых в настоящее время насчитывается сотни, свидетельствует о социальной и экономической значимости данной группы патологии.

Эффективного этиологического и патогенетического лечения, как и для большинства наследственных заболеваний, для группы моногенных синдромов МВПР не существует. В отдельных случаях возможна хирургическая коррекция некоторых пороков развития. В связи с этим большое внимание необходимо уделять профилактике данной группы заболеваний, что достаточно затруднительно. Несмотря на то, что для многих моногенных синдромов МВПР доказан менделирующий тип наследования, большинство синдромов в популяции встречаются в виде изолированных случаев.

Для осуществления эффективного регионально ориентированного медико-генетического консультированияотягощенных семей, необходимы знания о распространенности и спектре конкретной группы наследственной патологии в данном регионе (Гинтер Е.К., Зинченко Р.А., 2006; 2008; Зинченко Р.А. и др., 2009; 2012). Проводимые на территории России с 70-80-х гг. прошлого столетия комплексные генетико-эпидемиологические исследования, позволили выделить в группе всей наследственной патологии моногенные синдромы МВПР, уточнить спектр и распространен-

ность, однако работ, посвященных анализу именно группы моногенных синдромов МВПР в регионе, ранее не проводилось, что, несомненно, обуславливает актуальность данного исследования.

### **Цель исследования**

Изучить эпидемиологические аспекты распространенности моногенных синдромов множественных врожденных пороков развития у населения Ростовской области.

### **Задачи исследования**

1. Определить отягощенность населения Ростовской области, в том числе детского, аутосомно-доминантными, аутосомно-рецессивными и Х-сцепленными моногенными синдромами МВПР; провести сравнительный анализ показателей отягощенности с ранее изученными регионами Российской Федерации;
2. Исследовать роль генетической структуры в формировании груза моногенных синдромов МВПР у населения Ростовской области;
3. Изучить спектр моногенных синдромов МВПР и равномерность распространения некоторых нозологических форм по районам области;
4. Оценить частоту моногенных синдромов МВПР у детей за период 2000-2011 гг. в изучаемых районах Ростовской области;
5. Провести сравнительный анализ эффективности методов выявления моногенных синдромов МВПР на основании данных генетико-эпидемиологического исследования и мониторинга врожденных пороков развития.

### **Научная новизна**

Впервые проведено комплексное генетико-эпидемиологическое обследование населения 12 районов РО, позволившее в итоге рассчитать значения отягощенности моногенными синдромами МВПР с аутосомно-доминантным, аутосомно-рецессивным и Х-сцепленным типами наследования. Выявлены статистически значимые различия показателей отягощенности городского и сельского населения моногенными синдромами МВПР с аутосомными типами наследования. Получены данные о влиянии на формирование груза моногенных синдромов МВПР в РО одного из основных факторов популяционной динамики – случайного инбридинга. Выявлено локальное географическое накопление некоторых нозологических форм моногенных синдромов МВПР в отдельных районах РО. Описан внутри- и межсемейный клинический полиморфизм для распространенных нозологических форм исследуемой группы синдромов. Впервые проведен сравнительный анализ значений частот моногенных синдромов МВПР, полученных при проведении и генетико-эпидемиологического исследования, и по данным областной базы мониторинга врожденных пороков развития (ВПР).

### **Практическая значимость**

Осуществлено медико-генетическое консультирование семей, отягощенных синдромами МВПР. Создана база данных больных с моногенной синдромальной патологией, включающая генеалогические данные и описание клинических симптомов, которая будет являться основой для регионального регистра, позволяющего осуществлять активный мониторинг семей, отягощенных наследственной патологией.

На основании результатов сравнительного анализа оценки эффективности двух методов регистрации моногенных синдромов МВПР – генетико-эпидемиологического исследования и областной базы мониторинга ВПР – предложен более точный метод оценки частоты моногенных синдромов МВПР.

### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Суммарная распространенность моногенных синдромов МВПР у населения 12 районов Ростовской области составляет 1:3316, у детского населения – 1:1119. Структура груза у населения исследованных районов области, в том числе детского, характеризуется более высокими значениями отягощенности аутосомно-доминантными синдромами МВПР по сравнению с аутосомно-рецессивными и Х-сцепленными.
2. Выявлены достоверные различия между значениями отягощенности моногенными синдромами МВПР с аутосомно-доминантным и аутосомно-рецессивным типами наследования сельского и городского населения 12 районов Ростовской области, в том числе детского, обусловленные различной степенью генетической подразделенности населения.
3. Спектр моногенных синдромов МВПР у населения 12 районов Ростовской области представлен 62 нозологическими формами, у детского населения - 52. «Ядро» нозологического спектра моногенных синдромов МВПР у населения 12 районов Ростовской области представлено 4 нозологическими формами – синдромами Аарскога, Нунен, Lujaп-Frupпs и амниотических перетяжек. Определены очаги локального накопления в некоторых районах области частых форм моногенных синдромов МВПР – синдрома Нунен в Мясниковском районе, синдрома Аарскога в Родионово-Несветайском районе.
4. Частота моногенных синдромов МВПР, рассчитанная с использованием двух методов регистрации выше, чем полученная при анализе каждого метода по отдельности, по данным областной базы мониторинга ( $1,03 \pm 0,13\%$ ), по данным генетико-эпидемиологического исследования ( $0,59 \pm 0,10\%$ ) и за период 2000-2011 гг. в 12 районах области составляет  $1,62 \pm 0,16\%$ .
5. На основании оценки эффективности двух методов регистрации моногенных синдромов МВПР – генетико-эпидемиологического исследования и областной базы мониторинга врожденных пороков развития – предложен более точный метод оценки базовой частоты моногенных синдромов МВПР в регионе.

### **Апробация работы**

Материалы диссертации доложены: на третьей международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы биологии, нанотехнологий и медицины», 1-4 октября 2009, Ростов-на-Дону; на VI съезде Российского общества медицинских генетиков, 15-18 мая 2010, Ростов-на-Дону; на конференции «European Conference of Human Genetics», May 23-26, 2009, Viena, Austria; на конференции «European Conference of Human Genetics», May 28-31, 2011, Amsterdam, The Netherlands.

### **Личный вклад автора в проведение исследования**

Автор принимала участие в планировании и проведении экспедиционных работ, лично проводила осмотр больных, составляла медицинские карты на семьи с наследственной синдромальной патологией. Автором проанализированы современные данные отечественной и зарубежной литературы по теме диссертации, проведен математический анализ данных, сформулированы результаты и выводы. Результаты исследования опубликованы в научных журналах и доложены на конференциях.

### **Публикации**

По результатам диссертации опубликовано 18 печатных работ соискателя, в том числе 8 статей – в журналах, рекомендованных ВАК МОН РФ для соискателей ученой степени кандидата медицинских наук.

### Структура и объём диссертации

Диссертация содержит введение, обзор литературы, главы, посвященные описанию материалов и методов исследования, изложению полученных результатов и их обсуждения, а также заключение и выводы. Работа изложена на 147 страницах машинописного текста, содержит 34 таблицы, 18 рисунков и 8 приложений. Библиографический указатель включает 129 наименований, из них 92 отечественных и 37 иностранных источников.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С целью изучения отягощенности, частоты и спектра моногенных синдромов МВПР обследовано население 12 районов Ростовской области: Миллеровского, Тарасовского, Цимлянского, Волгодонского, Дубовского, Зимовниковского, Целинского, Егорлыкского, Родионово-Несветайского, Матвеево-Курганского, Красносулинского, Мясниковского (рис.1).

Общая численность обследованного населения 12 районов РО – 497460 человек (табл. 1). Всего осмотрено 4839 больных из 1957 семей, из которых зарегистрировано 228 больных из 172 семей с диагностированными моногенными синдромами МВПР. Для проведения сравнительного анализа полученных в ходе исследования данных население обследованных районов разделено на группы «город» и «село». За городское население условно принималось население райцентров, поскольку население райцентров является популяцией более высокого иерархического уровня, чем население деревень и сел районов и отличается основными параметрами генетической структуры [Гинтер Е.К. и др., 1989; 2002; 2006б; Ельчинова Г.И., Кривенцова Н.В., 2009]. Доля больных с моногенными синдромами МВПР, проживающих в городах обследованных районов области составила 39,75% (52 больных из 47 семей) от общего числа зарегистрированных пациентов, а в селах – 60,25% (176 больных из 125 семей).



**Рис. 1.** Расположение обследованных районов на территории Ростовской области (1-Миллеровский, 2-Тарасовский, 3- Цимлянский, 4- Волгодонской, 5-Дубовский, 6-

Зимовниковский, 7-Целинский, 8-Егорлыкский, 9-Родионово-Несветайский, 10-Матвеево-Курганский, 11-Красносулинский, 12-Мясниковский).

**Таблица 1.** Численность обследованного населения 12 районов Ростовской области

Районы	Численность населения					
	город	город дети	село	село дети	всего	всего дети
Миллеровский	38874	5724	36327	7651	75201	13375
Тарасовский	8878	3161	24441	4900	33319	8061
Цимлянский	15298	2921	20800	3749	36098	6670
Волгодонской	0	0	30760	6515	30760	6515
Дубовский	8185	1674	15000	2617	23185	4291
Зимовниковский	17776	4887	20295	3025	38071	7912
Целинский	11850	2683	26980	4406	38830	7089
Егорлыкский	18586	4848	19014	4038	37600	8886
Родионово-Несветайский	6212	1232	17330	3126	23542	4358
Матвеево-Курганский	14408	3314	31167	4612	45575	7926
Красносулинский	42936	8212	34911	6382	77847	14594
Мясниковский	14737	3200	22695	4468	37432	7668
<b>ИТОГО</b>	<b>197740</b>	<b>41856</b>	<b>299720</b>	<b>55489</b>	<b>497460</b>	<b>97345</b>

Анализ выборки показал, что среди больных с моногенными синдромами МВПР, выявленных в 12 районах РО, преобладала доля лиц мужского пола, которая составила 59,65% (136 больных). Соответственно доля лиц женского пола составила 40,35% от общего числа больных с моногенными синдромами МВПР (92 больные женщины). Большинство зарегистрированных больных с моногенными синдромами МВПР – русские (85,53%).

Расчет и анализ показателей отягощенности, частоты и спектра моногенных синдромов МВПР проводился отдельно для детского населения. Всего в ходе исследования выявлено 132 больных ребенка (57,89% от общего числа больных) из 113 семей. Из общего количества зарегистрированных детей с моногенными синдромами МВПР доля мальчиков составила 61,36% (81 больной), доля девочек – 38,64% (51 больная).

Объектом данного исследования являлись пациенты с моногенными синдромами МВПР, а именно имеющие сочетанные врожденные пороки развития двух и более систем, не индуцируемые друг другом. В исследование не включены пациенты, имеющие синдромы МВПР хромосомной этиологии.

### Методы исследования

В ходе настоящего исследования определены частоты, значения отягощенности и проведен анализ нозологического спектра моногенных синдромов МВПР. Первичный материал получен при проведении комплексного генетико-эпидемиологического исследования, одномоментного («обзорного») обследования популяции, позволяющего оценить величину груза наследственной патологии, провести анализ нозологического спектра, определить наиболее распространенные заболевания и основные популяционные механизмы их распространения. Однако при генетико-эпидемиологических исследованиях практически невозможно корректно

установить частоты для исследуемых форм, что дало основание провести в ходе данного исследования анализ областной базы мониторинга ВПР.

Сбор материала проводился в рамках комплексного медико- и популяционно-генетического исследования 12 районов РО. Особенностью исследования российских популяций является использование унифицированного «обзорного» метода, позволяющего проводить корректное сравнение показателей отягощенности, полученных в различных популяциях (Гинтер Е.К. и др., 1987; 1993; 2002; 2006; Мамедова Р.А., 1993; Зинченко Р.А., 2001; Зинченко Р.А. и др., 2004, 2009).

Медико-генетическое обследование населения включало три последовательных этапа. Первый этап направлен на выявление всех больных с предположительно наследственной патологией с помощью анкетирования. Информация о больных с моногенными синдромами МВПР и их семьях в РО также получена при помощи и других источников регистрации, а именно документов МСЭ, специализированных домов интернатов РО. На втором этапе проводился осмотр всех зарегистрированных больных и их семей врачами-генетиками с целью установления наследственной природы заболевания. При выявлении предполагаемой наследственной патологии на каждого пациента заводилась медицинская карта, в которой фиксировались паспортные данные о больном и членах его семьи, описывалась краткая история болезни, составлялась родословная, указывались антропометрические данные и особенности фенотипического и соматического статуса пробанда. Третий этап заключался в проведении синдромологического анализа и коррекции сведений о больных в единой базе данных.

Для оценки частоты моногенных синдромов МВПР в настоящем исследовании использован материал областной базы мониторинга ВПР у детей РО. При наличии у ребенка множественных ВПР ребенок приглашался в медико-генетическую консультацию для уточнения диагноза, либо осматривался в стационаре врачом-генетиком.

С целью доказательства менделирующего характера наследования синдромов МВПР в семьях проводился сегрегационный анализ, заключающийся в определении сегрегационной частоты и вероятности регистрации. Оценка сегрегационной частоты в семьях с предположительно АР патологией осуществлялась при помощи пробандового метода Вайнберга, вероятность регистрации рассчитывалась по методу Фишера. В семьях, в которых один из родителей был болен, тестировалась гипотеза АД типа наследования и в зависимости от способа регистрации семьи использовались 2 метода – пробандовый метод Вайнберга, в случае регистрации семьи от больного ребенка, и с критерий  $\chi$ -квадрат для проверки соответствия больных и здоровых sibсов, в случае регистрации семьи от больного родителя (Morton N.E., 1959; Парадеева Г.М. и др., 1986; Гинтер Е.К. и др., 1993; Зинченко Р.А. и др., 1999, 2002, 2004, 2005).

Показатели груза моногенных синдромов МВПР приведены в перерасчете на 10 000 населения для аутосомной синдромальной патологии для каждого района, а также для городского и сельского населения, в том числе детского. Значения отягощенности населения X-сцепленными синдромами МВПР рассчитывались на 10 000 мужского населения. Расчет проведен исходя из реального соотношения количества выявленных больных к численности обследованного населения по формуле:  $f = n / N$ , где:  $n$  - число больных;  $N$  - численность популяции.

За единицу разнообразия принято отношение количества нозологических форм к 100 000 населения. Разнообразие синдромов МВПР условно разделено на 4 группы в зависимости от показателей распространенности отдельных нозологических форм 1:50000 и чаще, 1:50001-1:100000, 1:100001-1:200000 и 1:200001 и реже. Выявление



случаев накопления некоторых заболеваний по районам РО, проводилось с использованием F-распределения (уровень значимости  $\alpha < 0,05$ ) (Животовский Л.А., 1991).

В ходе исследования анализировались частоты моногенных синдромов МВПР у детей, родившихся за период 2000-2011 гг. в 12 исследуемых районах области, для каждого года и района области, а также частоты отдельных нозологических форм синдромов МВПР. Частоту ВПР, выражают в долях единицы или в промилле, и рассчитывают по формуле:  $p = p_1/n$   $p = (p_1/n) * 1000$ , где  $p_1$  – число наблюдений с заданным признаком (число детей с ВПР),  $n$  – общее число наблюдений, то есть размер обследованной выборки.

Сравнение полученных результатов проводилось с применением t-критерия Стьюдента. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$  (Животовский Л.А., 1991).

### **РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ**

В результате комплексного генетико-эпидемиологического исследования населения 12 районов РО из различных источников регистрации получена информация о 7623 больных с предположительно наследственной патологией. Всего осмотрено 7952 больных и членов их семей из 3957 семей, в базе данных зарегистрирован 1671 пациент из 1302 семей с диагностированной моногенной наследственной патологией.

Осмотр врача-генетика и дальнейшее обследование, включающее осмотр узких специалистов, лабораторные и инструментальные методы исследования, позволили исключить диагноз наследственной синдромальной патологии у 32 пациентов с перинатальным поражением ЦНС, фетальным алкогольным синдромом, врожденными аномалиями развития инфекционного генеза. В итоге, в исследование включены 228 пробандов из 172 семей с предположительно моногенными синдромами МВПР.

#### **Сегрегационный анализ**

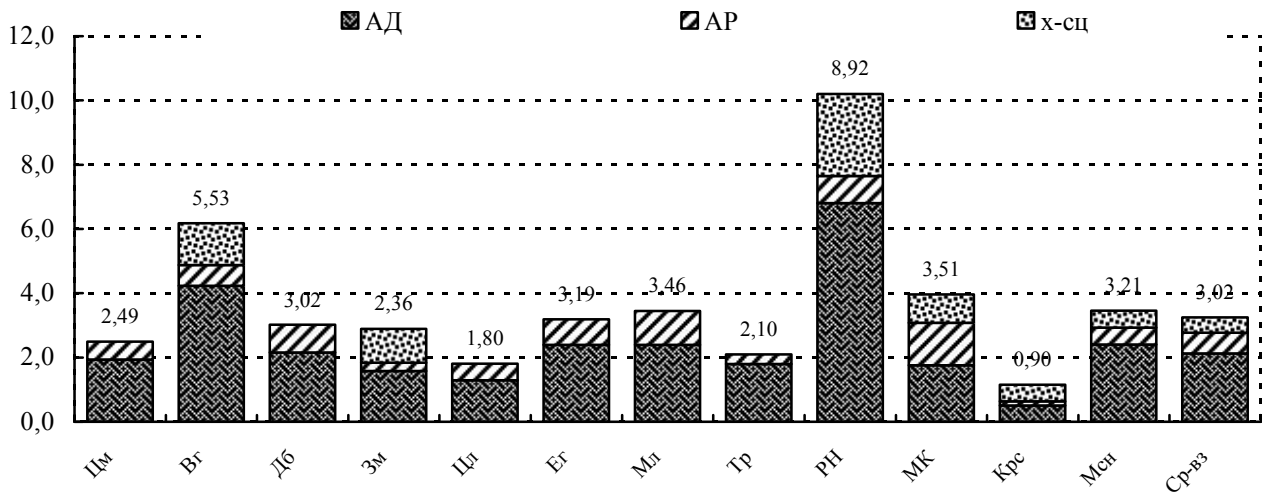
Проведенный сегрегационный анализ в семьях с предположительно моногенными синдромами МВПР показал, что вероятность регистрации и сегрегационная частота в семьях с предположительно АР синдромами МВПР составили 0,83 и 0,26, соответственно, в семьях с предположительно АД синдромами МВПР – 0,76 и 0,48, соответственно. Полученные сегрегационные частоты соответствуют ожидаемым значениям 0,25 и 0,5.

В семьях, в которых регистрация велась от пораженного родителя, гипотеза доминантного наследования проверена методом  $\chi^2$ . Таких семей оказалось 9, общее количество sibсов в ядерных семьях – 22, 16 больных, 6 здоровых. Данное соотношение соответствует ожидаемому 50/50 при АД наследовании ( $\chi^2 = 2,44$ ,  $p < 0,1$ , d.f.=1).

#### **Отягощенность наследственными синдромами МВПР населения 12 районов Ростовской области**

Проведенный сегрегационный анализ позволил сформировать группу больных с моногенными синдромами МВПР, включающую 150 больных из 100 семей.

Значения суммарной отягощенности моногенными синдромами МВПР населения обследованных районов представлены на рисунке 2. Как следует из представленных данных, существенный вклад в суммарный груз моногенных синдромов МВПР в указанных районах вносит АД патология, что обусловлено клиническими особенностями данной группы заболеваний.



**Рис. 2.** Суммарная отягощенность моногенными синдромами МВГР населения 12 районов Ростовской области (на 10000 населения).

**Таблица 2.** Отягощенность моногенными синдромами МВГР населения Ростовской области (на 10000 населения)

Название района	Отягощенность (на 10000 населения)			
	АД	АР	Х-сц	Суммарная
<b>Отягощенность городского населения</b>				
г. Цимлянск	0,00	0,00	0,00	0,00
с. Дубовское	0,00	0,00	0,00	0,00
п. Зимовники	0,00	0,00	0,00	0,00
п. Целина	0,84±0,84	0,00	0,00	0,84±0,84
ст. Егорлыкская	0,00	0,54±0,54	0,00	0,54±0,54
г. Миллерово	1,03±0,51	0,26±0,26	0,00	1,29±0,58
п. Тарасовский	1,13±1,13	0,00	0,00	1,13±1,13
г. Красный Сулин	0,23±0,23	0,00	0,00	0,23±0,23
сл. Родионово-Несветайская	3,22±2,28	0,00	0,00	3,22±2,28
п. Матвеев-Курган	0,69±0,69	0,69±0,69	1,39±1,39	2,08±1,20
с. Чалтырь	0,68±0,68	0,68±0,68	1,36±1,36	2,04±1,18
<b>Средневзвешенные значения</b>	0,56±0,17	0,20±0,10	0,20±0,14	0,86±0,21
<b>Отягощенность сельского населения</b>				
Цимлянский	3,37±1,27	0,96±0,68	0,00	4,33±1,44
Волгодонской	4,23±1,17	0,65±0,46	1,30±0,92	5,53±1,34
Дубовский	3,33±1,49	1,33±0,94	0,00	4,67±1,76
Зимовниковский	2,96±1,21	0,49±0,49	1,97±1,39	4,43±1,48
Целинский	1,48±0,74	0,74±0,52	0,00	2,22±0,91
Егорлыкский	4,73±1,58	1,05±0,74	0,00	5,79±1,74
Миллеровский	3,85±1,03	1,93±0,73	0,00	5,78±1,26
Тарасовский	2,05±0,91	0,41±0,41	0,00	2,45±1,00
Красносулинский	0,86±0,50	0,29±0,29	1,15±0,81	1,72±0,70
Родионово-Несветайский	8,08±2,16	1,15±0,82	3,46±2,00	10,96±2,51

Название района	Отягощенность (на 10000 населения)			
	АД	АР	Х-сц	Суммарная
Матвеево-Курганский	2,25±0,85	1,60±0,72	0,64±0,64	4,17±1,16
Мясниковский	3,53±1,25	0,44±0,44	0,00	3,97±1,32
<b>Средневзвешенные значения</b>	3,17±0,33	0,93±0,18	0,67±0,21	4,44±0,38

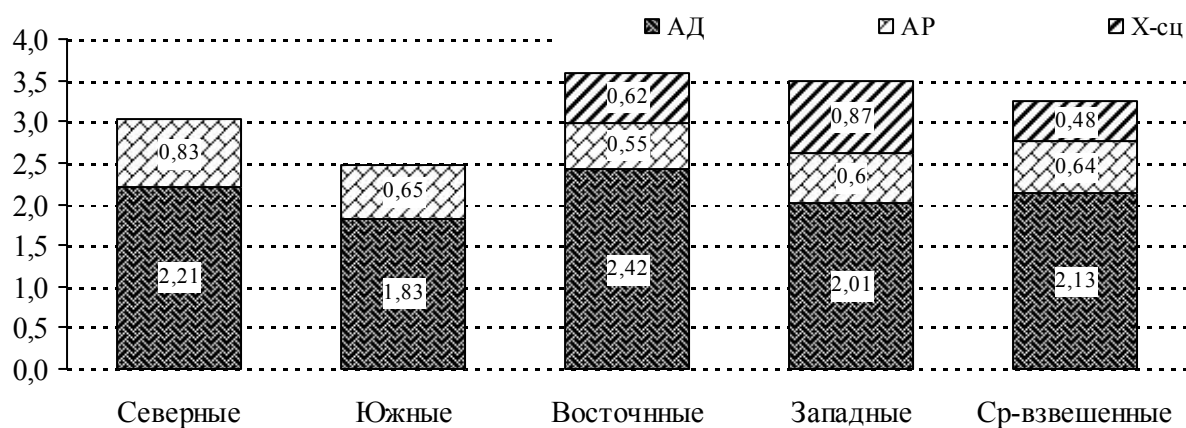
Согласно представленным данным, отмечена вариабельность значений отягощенности моногенными синдромами МВГР для групп «город» и «село» не только при анализе показателей суммарной отягощенности, но и для АД, АР и Х-сцепленных синдромов МВГР.

При проведении сравнительного анализа средневзвешенных значений суммарной отягощенности моногенными синдромами МВГР выявлены достоверные отличия. Показатели груза синдромальной патологии у сельского населения почти в 5 раз выше, чем у городского ( $t=8,25$ ,  $p<0,001$ ) и составили  $4,44\pm 0,38$  и  $0,86\pm 0,21$  соответственно. Средневзвешенные значения отягощенности АД синдромами МВГР городского и сельского населения составили  $0,56\pm 0,17$  и  $3,17\pm 0,33$  соответственно. Значения отягощенности сельского населения АД синдромами МВГР в 6 раз выше ( $t=7,03$ ,  $p<0,001$ ). Полученное средневзвешенное значение груза аутосомно-рецессивных синдромов МВГР у сельского населения  $0,93\pm 0,18$  выше в 4 раза, чем у городского  $0,20\pm 0,10$  ( $t=3,55$ ,  $p<0,01$ ). Средневзвешенные значения отягощенности Х-сцепленными синдромами МВГР сельского населения составили  $0,67\pm 0,21$ , а городского –  $0,20\pm 0,14$ . Достоверно значимых различий показателей отягощенности Х-сц синдромами МВГР сельского и городского населения не выявлено ( $t=1,86$ ,  $p>0,05$ ).

Проведен попарный сравнительный анализ показателей суммарной отягощенности синдромами МВГР, АД и АР синдромами МВГР населения 12 районов для городского и сельского населения между районами, который выявил статистически достоверные различия показателей, более выраженные у сельского населения.

Обследованные районы характеризуют север, восток, юг и запад Ростовской области. Территориальное распределение значений отягощенности моногенными синдромами МВГР представлено на рис. 3.

Анализ территориального распределения синдромальной патологии показал, что во всех обследованных территориях, характеризующих север, юг, восток и запад Ростовской области, суммарные значения отягощенности моногенными синдромами МВГР сопоставимы со средневзвешенным показателем в регионе.



**Рис.3.** Территориальное распределение моногенных синдромов МВГР.

### Сравнительный анализ показателей отягощенности моногенными синдромами МВПР Ростовской области с другими популяциями России

При проведении сравнительного анализа показателей отягощенности населения регионов России моногенными синдромами МВПР применены данные лаборатории генетической эпидемиологии ФГБУ «МГНЦ» РАМН, полученные в результате комплексных генетико-эпидемиологических исследований в 11 регионах РФ (Кировская, Костромская, Брянская, Тверская, Архангельская области, Краснодарский край, Республики Марий Эл, Чувашия, Адыгея, Удмуртия, Башкортостан) (Гинтер Е.К. и др., 1989; 1997; 2002; Галкина В.А., 1991; Мамедова Р.А. и др., 1993; 1996; 1999 Зинченко Р.А. и др., 2001; 2004; 2006; 2009; Осипова Е.В., 2006). Общая численность обследованного населения насчитывает более 3 млн. человек. В таблице 3 представлены показатели отягощенности моногенными синдромами МВПР, полученные в ходе данного исследования и при генетико-эпидемиологических исследованиях других регионов России.

**Таблица 3.** Сравнительный анализ значений отягощенности моногенными синдромами МВПР населения обследованных регионов РФ (на 10 000 населения)

Регион РФ Область/Край/ Республика	АД	t	АР	t	Х-сц	t	Суммарно	t
Ростовская	2,13±0,21		0,64±0,11		0,48±0,14		3,02±0,25	
Архангельская	1,75±0,66	0,55	1,25±0,56	1,07	0,50±0,50	0,04	3,25±0,90	0,25
Брянская	0,79±0,30	<b>3,66</b>	0,11±0,11	<b>3,41</b>	0,23±0,23	0,93	1,02±0,34	<b>4,74</b>
Кировская	1,40±0,22	<b>2,40</b>	0,38±0,12	1,60	0,63±0,21	0,59	2,09±0,27	<b>2,53</b>
Костромская	0,65±0,12	<b>6,12</b>	0,09±0,04	<b>4,70</b>	0,13±0,08	<b>2,17</b>	0,81±0,13	<b>7,84</b>
Краснодарский	0,54±0,11	<b>6,71</b>	0,37±0,09	1,90	0,23±0,10	1,45	1,03±0,16	<b>6,70</b>
Тверская	0,53±0,26	<b>4,79</b>	0,39±0,23	0,98	0,00	<b>3,43</b>	0,92±0,35	<b>4,88</b>
Адыгея	1,28±0,35	<b>2,08</b>	0,29±0,17	1,73	0,20±0,20	1,15	1,67±0,41	<b>2,81</b>
Башкортостан	2,24±0,30	0,30	0,72±0,17	0,40	0,96±0,28	1,53	3,44±0,37	0,94
Марий Эл	1,19±0,21	<b>3,17</b>	0,61±0,15	0,16	0,29±0,14	0,96	1,95±0,27	<b>2,91</b>
Удмуртия	1,57±0,24	1,76	0,45±0,13	1,12	0,07±0,07	<b>2,62</b>	2,05±0,28	<b>2,58</b>
Чувашская	0,79±0,17	<b>4,96</b>	0,49±0,14	0,84	0,23±0,13	1,31	1,40±0,23	<b>4,77</b>

**Примечание:** t - t-критерий Стьюдента.

Согласно данным, представленным в таблице, показатели суммарной отягощенности населения Ростовской области моногенными синдромами МВПР достоверно выше аналогичных показателей отягощенности населения, полученных практически во всех ранее обследованных регионах Российской Федерации. Значения суммарной отягощенности синдромами МВПР у населения Ростовской области сопоставимы только с показателями отягощенности населения Архангельской области и Республики Башкортостан. Полученные результаты можно объяснить особенностями генетической структуры и влиянием различных факторов популяционной динамики на формирование груза наследственной синдромальной патологии в определенном регионе.

### Влияние факторов популяционной динамики на формирование груза моногенных синдромов МВНР у населения Ростовской области

В настоящем исследовании впервые была предпринята попытка проанализировать влияние факторов популяционной динамики – коэффициента случайного инбридинга и индекса миграционной активности – на формирование груза моногенных синдромов МВНР населения Ростовской области (табл. 4). Индекс миграционной активности (ИМА) рассчитан в каждой субпопуляции как разница между единицей и индексом эндогамии ( $1 - \text{индекс эндогамии}$ ). Показатели случайного инбридинга  $F_{ST}$  и индекса эндогамии рассчитаны при проведении популяционно-генетического обследования населения РО (Кривенцова Н.В., 2006; Ельчинова Г.И., Кривенцова Н.В. и др., 2007; Кривенцова Н.В., Амелина С.С. и др., 2010).

**Таблица 4.** Значения случайной составляющей инбридинга ( $F_{ST}$ ), индекса миграционной активности (ИМА) и отягощенности АД и АР синдромами МВНР (на 10 000 населения)

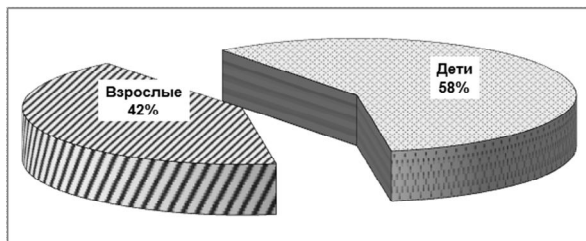
Субпопуляция	Численность	$F_{ST}$	ИМА	Отягощенность (на 10 000)		
				АД	АР	суммарная
Цимлянский район	20800	0,00057	0,69	3,37	0,96	4,33
Волгодонской район	30760	0,00045	0,84	4,23	0,65	5,53
Дубовский район	15000	0,00139	0,65	3,33	1,33	4,67
Зимовниковский район	20295	0,00104	0,57	2,96	0,49	4,43
Тарасовский район	24441	0,00104	0,66	2,05	0,41	2,45
Миллеровский район	36327	0,00130	0,51	3,85	1,93	5,78
Егорлыкский район	19014	0,00125	0,62	4,73	1,05	5,79
Целинский район	26980	0,00102	0,62	1,48	0,74	2,22
Родионово-Несветайский район	17330	0,00121	0,65	8,08	1,15	10,96
Матвеево-Курганский	31167	0,00092	0,64	2,25	1,60	4,17
г. Цимлянск	15298	0,00016	0,87	0,00	0,00	0,00
с. Дубовское	8185	0,00039	0,85	0,00	0,00	0,00
п. Зимовники	17776	0,00022	0,72	0,00	0,00	0,00
п. Тарасовский	8878	0,00036	0,79	1,03	0,26	1,29
г. Миллерово	38874	0,00023	0,71	1,13	0,00	1,13
ст. Егорлыкская	18586	0,00020	0,75	0,00	0,54	0,54
п. Целина	11850	0,00027	0,79	0,84	0,00	0,84
сл. Родионово-Несветайская	6212	0,00042	0,90	3,22	0,00	3,22
п. Матвеево-Курган	14408	0,00023	0,84	0,69	0,69	2,08

Коэффициент корреляции между значениями случайного инбридинга  $F_{ST}$  и отягощенностью населения аутосомно-доминантными синдромами МВНР составил  $r=0,69\pm 0,18$ , аутосомно-рецессивными синдромами МВНР –  $r=0,76\pm 0,16$ . При сопоставлении общей отягощенности населения синдромами МВНР и показателями случайного инбридинга  $F_{ST}$  получен высокий коэффициент корреляции  $r=0,72\pm 0,17$ .

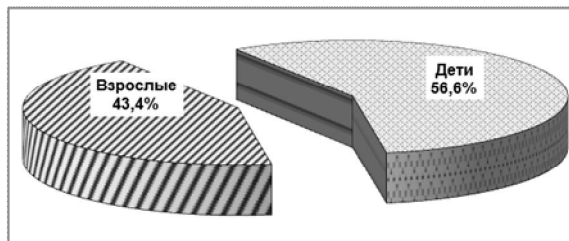
Полученные результаты свидетельствуют о наиболее значимой роли генетической подразделенности популяций в формировании отягощенности АД и АР синдромами МВНР населения Ростовской области, тогда как индекс миграционной активности населения в меньшей мере оказывает свое влияние на формирование груза моногенных синдромов МВНР в Ростовской области.

## Отягощенность моногенными синдромами МВПР детского населения 12 районов Ростовской области

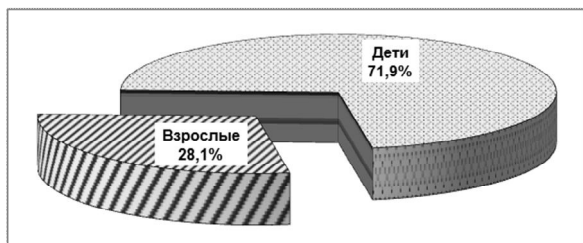
В ходе данного исследования зарегистрировано 87 детей из 69 семей с моногенными синдромами МВПР, что составило 58% от общего количества выявленных больных. На рисунке 4 представлена доля пробандов детского возраста среди всех моногенных синдромов МВПР и отдельно в каждой группе – АД, АР и Х-сц патологии.



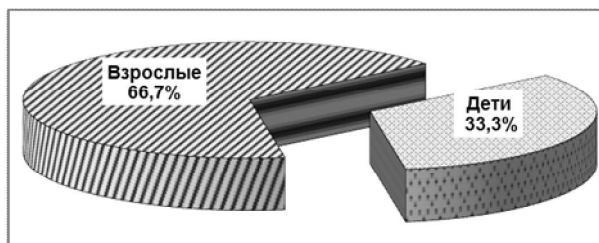
1.



2.



3.

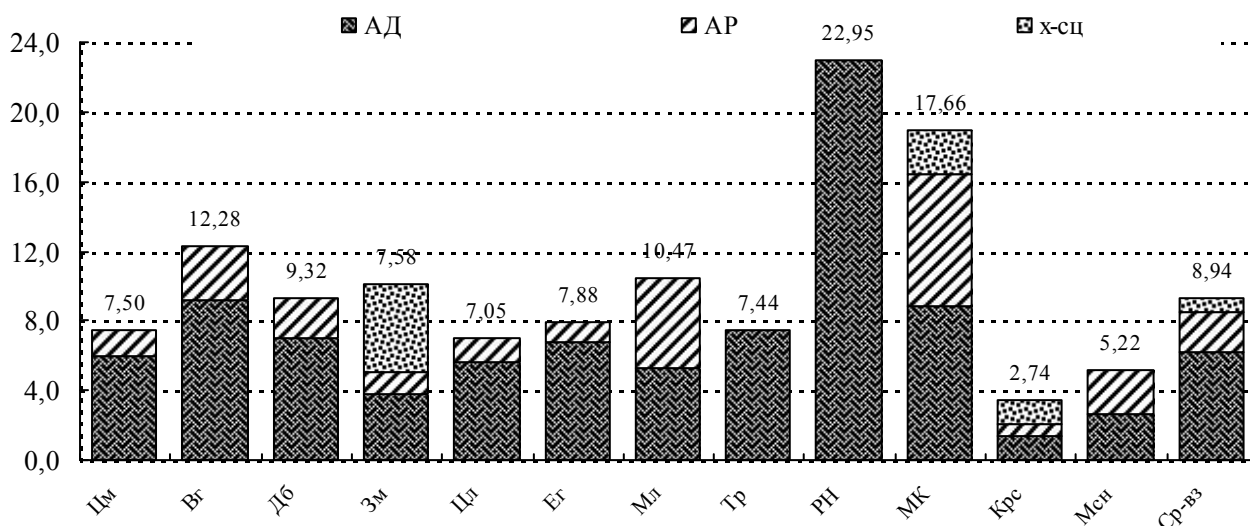


4.

**Рис.4.** Доля больных (взрослых и детей) в структуре отягощенности моногенными синдромами МВПР выявленных в 12 районах РО: 1. общая отягощенность; 2. отягощенность АД синдромами МВПР; 3. отягощенность АР синдромами МВПР; 4. отягощенность Х-сц. синдромами МВПР.

Как показал анализ, в структуре отягощенности населения АД и АР синдромами МВПР доля лиц детского возраста превалирует и составляет 56,6% и 71,87%, соответственно. В то время как в структуре отягощенности Х-сцепленными синдромами МВПР доля лиц детского возраста составляет только 30% от общего количества пациентов с Х-сцепленной синдромальной патологией. Ввиду того, что данные синдромы МВПР не являются летальными и не ведут к нарушению репродуктивной функции, данная патология была диагностирована уже у взрослых. Необходимо отметить, что преобладание доли лиц детского возраста в структуре отягощенности АР синдромами МВПР, по-видимому, обусловлено тем, что в большинстве случаев данная патология является тяжелой и инвалидизирующей и приводит к летальному исходу в раннем детском возрасте.

Суммарные значения отягощенности моногенными синдромами МВПР детского населения 12 районов Ростовской области представлены на рисунке 5.



**Рис. 5.** Суммарные значения отягощенности моногенными синдромами МВПР детского населения 12 районов РО (на 10 000 детского населения).

Согласно представленным данным показатели суммарной отягощенности детского населения моногенными синдромами МВПР в большинстве обследованных районов РО высокие и обусловлены значительным вкладом в структуру синдромальной патологии синдромов МВПР с аутосомно-доминантным типом наследования.

Значения отягощенности моногенными синдромами МВПР отдельно для городского и сельского детского населения представлены в таблице 5.

**Таблица 5.** Значения отягощенности моногенными синдромами МВПР детского населения 12 районов Ростовской области (на 10 000 детского населения)

Район	АД	АР	X-сц.	Суммарно
<b>Отягощенность детского городского населения</b>				
г. Цимлянск	0,00	0,00	0,00	0,00
с. Дубовское	0,00	0,00	0,00	0,00
п. Зимовники	0,00	0,00	0,00	0,00
п. Целина	3,73±3,73	0,00	0,00	3,73±3,73
ст. Егорлыкская	0,00	0,00	0,00	0,00
г. Миллерово	1,75±1,75	0,00	0,00	1,75±1,75
п. Тарасовский	3,16±3,16	0,00	0,00	3,16±3,16
г. Красный Сулин	1,22±1,22	0,00	0,00	1,22±1,22
сл. Родионово-Несветайская	16,23±11,47	0,00	0,00	16,23±11,47
п. Матвеев-Курган	3,02±3,02	3,02±3,02	6,04±6,03	9,05±5,22
с. Чалтырь	0,00	3,13±3,12	0,00	3,13±3,12
<i>Средневзвешенные значения</i>	1,67±0,63	0,48±0,34	0,48±0,48	2,39±0,76
<b>Отягощенность детского сельского населения</b>				
Цимлянский	10,67±5,33	2,67±2,67	0,00	13,34±5,96
Волгодонской	9,21±3,76	3,07±2,17	0,00	12,28±4,34
Дубовский	11,46±6,61	3,82±3,82	0,00	15,28±7,64
Зимовниковский	9,92±5,72	3,31±3,31	13,22±9,34	19,83±8,09

Район	АД	АР	Х-сц.	Суммарно
Целинский	6,81±3,93	2,27±2,27	0,00	9,08±4,54
Егорлыкский	14,86±6,06	2,48±2,48	0,00	17,34±6,55
Миллеровский	7,84±3,20	9,15±3,46	0,00	16,99±4,71
Тарасовский	10,20±4,56	0,00	0,00	10,20±4,56
Красносулинский	1,57±1,57	1,57±1,57	3,13±3,13	4,70±2,71
Родионово-Несветайский	25,59±9,04	0,00	0,00	25,59±9,04
М-Курганский	13,01±5,31	10,84±4,85	0,00	23,85±7,18
Мясниковский	4,48±3,16	2,24±2,24	0,00	6,71±3,88
<i>Средневзвешенные значения</i>	9,55±1,31	3,78±0,83	1,08±0,62	13,88±1,58

Сравнительный анализ показал, что средневзвешенные значения суммарной отягощенности, а также отягощенности АД и АР синдромами МВПР сельского населения достоверно выше соответствующих показателей городского детского населения. Полученные значения критерия Стьюдента составили 6,55, 5,42 и 3,68 ( $p < 0,01$ ), соответственно. Достоверно значимых различий показателей отягощенности Х-сц. синдромами МВПР сельского и городского детского населения не выявлено ( $t = 0,77$ ,  $p > 0,1$ ), что возможно связано с малочисленностью данной выборки.

Проведенный корреляционный анализ между значениями случайного инбридинга  $F_{ST}$  и суммарной отягощенностью детского населения моногенными синдромами МВПР выявил высокий коэффициент корреляции, который составил  $r = 0,76 \pm 0,16$ . Коэффициенты корреляции для аутосомно-доминантных и аутосомно-рецессивных синдромов МВПР составили  $0,68 \pm 0,18$  и  $0,50 \pm 0,21$ , соответственно. Полученные результаты свидетельствуют о значимой роли генетической подразделенности популяций в формировании отягощенности АД и АР синдромами МВПР детского населения обследованных 12 районов РО.

### Спектр моногенных синдромов МВПР у населения 12 районов Ростовской области

Спектр моногенных синдромов МВПР, зарегистрированных у населения обследованных районов РО представлен в таблице 6.

**Таблица 6.** Спектр и распространенность моногенных синдромов МВПР у населения, в том числе детского 12 районов РО (на 100 000)

№	ОМIM	Нозологическая форма	Количество больных		Распространенность (на 100 000)	
			общее	детей	общая	детская
<b>Аутосомно-доминантные</b>						
1	АД	Акродизостоз	3	1	0,60±0,35	1,03±1,03
2	АД	Анемия Даймонда-Блэкфэна	1	0	0,20±0,20	0,00
3	АД	Артрогрипоз	4	3	0,80±0,40	3,08±1,78
4	100050	С. Аарскога	11	5	2,21±0,67	5,14±2,30
5	101600	С. Акроцефалосиндактилии т. Пфайффера	3	2	0,60±0,35	2,05±1,45
6	101400	С. Акроцефалосиндактилии т. Сетре-Хотцена	4	2	0,80±0,40	2,05±1,45



№	ОМIM	Нозологическая форма	Количество больных		Распространенность (на 100 000)	
			общее	детей	общая	детская
7	109120	С.Аксенфельда	2	2	0,40±0,28	2,05±1,45
8	130650	С.Беквита-Видемана	3	2	0,60±0,35	2,05±1,45
9	АД	С.Ваарденбурга	6	6	1,21±0,49	6,16±2,52
10	192430	С.Вело-кардио-фациальный	3	3	0,60±0,35	3,08±1,78
11	194050	С.Вильямса	3	3	0,60±0,35	3,08±1,78
12	145410	С.гипертелоризма с аномалией пищевода и гипоспадией	9	8	1,81±0,60	8,22±2,91
13	164210	С.Гольденхара	6	5	1,21±0,49	5,14±2,30
14	175700	С.Грейга	9	7	1,81±0,60	7,19±2,72
15	129900	С.ЕЕС	6	3	1,21±0,49	3,08±1,78
16	АД	С.Кабуки	1	1	0,20±0,20	1,03±1,03
17	АД	С.Клиппеля-Фейля	8	4	1,61±0,57	4,11±2,05
18	АД	С.Корнелии де Ланге	2	1	0,40±0,28	1,03±1,03
19	АД	С.LEOPARD	6	4	1,21±0,49	4,11±2,05
20	АД	С.Нунен	30	12	6,03±1,10	12,33±3,56
21	119500	С.подколенного птеригиума	1	1	0,20±0,20	1,03±1,03
22	АД	С.Рубинштейна-Тейби	1	1	0,20±0,20	1,03±1,03
23	АД	С.Сотоса	1	1	0,20±0,20	1,03±1,03
24	150230	С.Трихо-рино-фалангеальный II	1	1	0,20±0,20	1,03±1,03
25	АД	С.Франческетти	1	1	0,20±0,20	1,03±1,03
26	193700	С.Фримена-Шелдона	1	1	0,20±0,20	1,03±1,03
27	142900	С.Холт-Орама	2	1	0,40±0,28	1,03±1,03
28	184250	Спондилометафизарная дисплазия т.Штрудвика	1	0	0,20±0,20	0,00
29	119600	Черепно-ключичный дизостоз	1	1	0,20±0,20	1,03±1,03
<b>Аутосомно-рецессивные</b>						
1	АР	Анемия Фанкони	2	1	0,40±0,28	1,03±1,03
2	211960	Камптодактилия, Тель Хашомер	1	1	0,20±0,20	1,03±1,03
3	209900	С.Барде-Бидля	3	2	0,60±0,35	2,05±1,45
4	211380	С.брахиоскелетогенитальный	1	1	0,20±0,20	1,03±1,03
5	223370	С.Дубовица	5	5	1,01±0,45	5,14±2,30
6	АР	С.Карпентера	1	1	0,20±0,20	1,03±1,03
7	216400	С.Коккейна	1	1	0,20±0,20	1,03±1,03
8	135900	С.Коффина-Сириса	3	3	0,60±0,35	3,08±1,78
9	245600	С.Ларсена	1	1	0,20±0,20	1,03±1,03
10	248700	С.Мардена-Уолкера	1	0	0,20±0,20	0,00
11	252100	С.Оро-фацио-дигитальный тII	1	1	0,20±0,20	1,03±1,03
12	АР	С.Секкеля	3	2	0,60±0,35	2,05±1,45
13	270400	С.Смита-Лемли-Опитца	2	2	0,40±0,28	2,05±1,45
14	211750	С.тригоноцефалии Опитца	2	2	0,40±0,28	2,05±1,45
15	АР	С.Уолкера-Варбурга	2	2	0,40±0,28	2,05±1,45
16	АР	С.Церебро-окуло-фациальный	1	1	0,20±0,20	1,03±1,03

№	ОМIM	Нозологическая форма	Количество больных		Распространенность (на 100 000)	
			общее	детей	общая	детская
17	AP	С.Элиса-Ван Кревельда	1	0	0,20±0,20	0,00
18	216100	С.Юберга-Хейворда	2	0	0,40±0,28	0,00
19	AP	Спондилоэпиметафизарная дисплазия с разболтанностью суставов	2	0	0,40±0,28	0,00
<b>Х-сцепленные</b>						
1	309520	С.Lujan-Fryns	8	3	3,22±1,14	6,16±3,56
2	Х-сц.	С.Аарскога	1	0	0,40±0,40	0,00
3	305600	С.Гольца	3	1	1,21±0,70	2,05±2,05
4	303600	С.Коффина-Лоури	3	0	1,21±0,70	0,00
5	304110	С.Краниофронтоназальной дисплазии	2	1	0,80±0,57	2,05±2,05
6	311200	С.Оро-фацио-дигитальный т.І	1	0	0,40±0,40	0,00
7	300004	С.Прада (Proud)	2	2	0,80±0,57	4,11±2,91
8	Х-сц.	С.Ренпеннинга	1	0	0,40±0,40	0,00
<b>Спорадические</b>						
1	192350	VATER-ассоциация	3	3	0,60±0,35	3,08±1,78
2	217100	С.амниотических перетяжек	29	14	5,83±1,08	14,38±3,84
3	176270	С.Прадера-Вилли	3	2	0,60±0,35	2,05±1,45
4	180860	С.Рассела-Сильвера	2	2	0,40±0,28	2,05±1,45
5	Спор.	С.Фронтоназальной дисплазии	3	2	0,60±0,35	2,05±1,45
6	234100	С.Халлерманна-Штрайфа	2	1	0,40±0,28	1,03±1,03

Как видно из представленных данных у населения РО, в том числе детского, моногенные синдромы МВПР с аутосомно-доминантным типом наследования, преобладают как по количеству больных, так и нозологических форм. Анализ нозологического спектра зарегистрированных моногенных синдромов МВПР показал, что основная доля нозологических форм данной патологии зарегистрирована впервые в детском возрасте – 83,87% (52 из 62). Необходимо отметить, что 27 из 52 нозологических форм диагностированы только у детей.

Разнообразие моногенных синдромов МВПР, условно разделено на 4 группы в зависимости от распространенности отдельных нозологий, представлено в таблице 7.

Согласно представленным данным, по количеству зарегистрированных нозологических форм лидирует группа моногенных синдромов МВПР встречающихся реже, чем 1:200001. Анализ данной группы показал большое разнообразие нозологических форм и малое количество выявленных больных по большинству моногенных синдромов МВПР, большая часть синдромов зарегистрирована как единичные случаи в семье.

**Таблица 7.** Распределение больных и нозологических форм моногенных синдромов МВПР в зависимости от типа наследования и распространенности

№	Распространенность	АД		АР		Х-сц		Спор	
		Формы	Больные	Формы	Больные	Формы	Больные	Формы	Больные
1	1:50000 и чаще	<b>2</b>	<b>41</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>8</b>	<b>1</b>	<b>29</b>
		<u>6,90</u>	<u>31,54</u>	<u>0,00</u>	<u>0,00</u>	<u>12,50</u>	<u>38,10</u>	<u>16,67</u>	<u>69,05</u>
2	1:50001-1:100000	<b>7</b>	<b>50</b>	<b>1</b>	<b>5</b>	<b>2</b>	<b>6</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
		<u>24,14</u>	<u>38,46</u>	<u>5,26</u>	<u>14,29</u>	<u>25,00</u>	<u>28,57</u>	<u>0,00</u>	<u>0,00</u>
3	1:100001-1:200000	<b>7</b>	<b>23</b>	<b>3</b>	<b>9</b>	<b>2</b>	<b>4</b>	<b>3</b>	<b>9</b>
		<u>24,14</u>	<u>17,69</u>	<u>15,79</u>	<u>25,71</u>	<u>25,00</u>	<u>19,05</u>	<u>50,00</u>	<u>21,43</u>
4	1:200001 и реже	<b>13</b>	<b>15</b>	<b>15</b>	<b>21</b>	<b>3</b>	<b>3</b>	<b>2</b>	<b>4</b>
		<u>44,83</u>	<u>12,31</u>	<u>78,95</u>	<u>60,00</u>	<u>37,50</u>	<u>14,29</u>	<u>33,33</u>	<u>9,52</u>
	Всего	<b>29</b>	<b>130</b>	<b>19</b>	<b>35</b>	<b>8</b>	<b>21</b>	<b>6</b>	<b>42</b>
		<u>100,00</u>	<u>100,00</u>	<u>100,00</u>	<u>100,00</u>	<u>100,00</u>	<u>100,00</u>	<u>100,00</u>	<u>100,00</u>

**Примечание:** в числителе – абсолютное число, в знаменателе - процент

«Ядро» нозологического спектра моногенных синдромов МВПР, встречающихся чаще, чем 1:50000 населения, представлено 4 нозологическими формами: С.Аарскога, С.Нунен С.Лујан-Фрунс и С. амниотических перетяжек. Для С.Аарскога и С.Нунен показано неравномерное распределение по районам Ростовской области. Определены очаги локального накопления: С.Нунен в Мясниковском районе области ( $f=3,86$ ;  $\alpha<0,01$ ) и С.Аарскога в Родионово-Несветайском ( $f=10,56$ ;  $\alpha<0,001$ ).

#### **Частота моногенных синдромов МВПР у детского населения 12 районов Ростовской области**

Проведен анализ частот моногенных синдромов МВПР у детей РО, родившихся в период с 2000 по 2011 гг. Частота моногенных синдромов МВПР оценивалась по данным баз мониторинга ВПР у детей в Ростовской области и по результатам генетико-эпидемиологического исследования населения 12 районов области.

В изучаемых 12 районах РО за период с 2000 по 2011 годы родилось 64215 новорождённых. В РО принято решение о целесообразности медико-генетического консультирования детей с ВПР, выявленных по системе мониторинга. Соответственно, каждого ребенка, на которого поступило извещение, вызывали на прием к врачу-генетику, где осуществлялась оценка фенотипического и соматического статуса ребенка, при необходимости назначались дополнительные методы обследования, в том числе кариотипирование. Необходимо заметить, что в раннем детском возрасте не всегда удается идентифицировать нозологическую форму моногенного синдрома МВПР, в таких случаях ребенок ставился на динамическое наблюдение с периодичностью осмотров 1-2 раза в год. Вся информация полученная врачом-генетиком вносилась в областную базу данных мониторинга.

Анализ базы мониторинга ВПР и проведенное медико-генетическое консультирование позволили уточнить диагноз моногенного синдрома МВПР у 66 детей. Таким образом, частота составила  $1,03\pm 0,13\%$  (диапазон колебаний составил от  $0,78\%\pm 0,11$  и до  $1,28\pm 0,14\%$ ).

В ходе генетико-эпидемиологического исследования 12 районов РО впервые диагноз моногенного синдрома МВПР установлен 38 детям, рожденным в 2000-х го-

дах и не зарегистрированным в областной базе мониторинга ВПР. Соответственно частота составила  $0,59 \pm 0,10\%$  (диапазон колебаний от  $0,40\% \pm 0,08$  и до  $0,78 \pm 0,11\%$ ).

Таким образом, суммарное число детей с моногенными синдромами МВПР, родившихся в изучаемых районах за указанный период, составило 104, а частота моногенных синдромов МВПР –  $1,62 \pm 0,16\%$  (диапазон колебаний составил от  $1,31 \pm 0,14\%$  и до  $1,93 \pm 0,17\%$ ).

Частоты и распространенность моногенных синдромов МВПР у детей за 2000-2011 гг. по данным областной базы мониторинга ВПР и генетико-эпидемиологического исследования представлены в таблице 8.

**Таблица 8.** Частоты и распространенность моногенных синдромов МВПР у детей в обследованных районах рассчитанные по данным областной базы мониторинга (м) и генетико-эпидемиологического исследования (гэ) РО (на 100 000)

Тип наследования	Частота за 2000-2011 гг.		Распространенность
	м	гэ	гэ
Аутосомно-доминантный	$52,95 \pm 0,09$	$34,26 \pm 0,07$	$84,24 \pm 9,30$
Аутосомно-рецессивный	$35,82 \pm 0,07$	$18,69 \pm 0,53$	$26,71 \pm 5,24$
X-сцепленный	$6,23 \pm 0,04$	0	$14,38 \pm 5,44$
Спорадические	$10,90 \pm 0,04$	$6,23 \pm 0,03$	$24,65 \pm 5,03$
Общая частота	$102,78 \pm 0,13$	$59,18 \pm 0,10$	$142,79 \pm 12,10$

Согласно представленным данным, частоты моногенных синдромов МВПР, полученные при использовании двух методов, отличаются, что обусловлено, главным образом, клиническими особенностями исследуемой группы патологии. При проведении генетико-эпидемиологического исследования заболевания, имеющие тяжелый и быстро прогрессирующий характер течения, часто не регистрируются в виду высокой вероятности летального исхода. Однако яркость клинической картины заболевания позволяет заподозрить диагноз в роддоме и информировать о рождении ребенка с МВПР врача-генетика. Полученные результаты диктуют необходимость создания регистра редких болезней для возможности мониторинга отягощенных семей и снижения показателя детской смертности.

Необходимо отметить, что выявленные в ходе генетико-эпидемиологического исследования дети с моногенными синдромами МВПР не были зарегистрированы в областной базе данных мониторинга ВПР, что также объясняется клиническими особенностями исследуемой группы патологии. Так АД синдромы МВПР часто не являются летальными и могут не диагностироваться неонатологами в связи с отсутствием грубых ВПР, подлежащих обязательной регистрации в системе мониторинга.

Таким образом, проведенное генетико-эпидемиологическое обследование населения, в том числе детского, 12 районов РО позволило определить суммарные значения отягощенности моногенными синдромами МВПР, а также значения отягощенности для каждого типа наследования. В ходе данного исследования установлены статистически значимые различия значений отягощенности городского и сельского населения АД и АР синдромами МВПР, обусловленные влиянием одного из основных факторов популяционной динамики, случайного инбридинга  $F_{ST}$  на формирование отягощенности моногенными синдромами МВПР населения РО, в том числе детского. Сравнительный анализ показателей суммарной отягощенности моногенными синдромами МВПР обследованных регионов России показал, что значения суммарной отягощенности населения РО достоверно выше аналогичных показателей, получен-

ных практически во всех ранее обследованных регионах РФ. Полученные результаты можно объяснить особенностями генетической структуры изученной популяции.

Получены данные о спектре наследственной синдромальной патологии и распространенности отдельных нозологических форм. Показано преобладание больных с АД синдромами МВПР, что обусловлено наличием больших семей с АД синдромальной патологией, в которых приспособленность практически приближается к 1, в отличие от больных с АР и Х-сц. наследованием. При данной патологии прогноз жизни более благоприятный. Кроме того, доброкачественное течение заболевания, сохранность репродуктивной функции и возможность социальной адаптации объясняет накопление данной патологии в популяции. Выявлены очаги локального накопления 2 форм синдромов МВПР – С.Нунен и С.Аарскога – в различных районах области. Определен внутри- и межсемейный клинический полиморфизм для ряда нозологических форм моногенных синдромов МВПР.

Проведен анализ частот моногенных синдромов МВПР у детей РО, родившихся в период с 2000 по 2011 гг. Частота моногенных синдромов МВПР оценивалась по данным областной базы мониторинга ВПР у детей в РО и по результатам генетико-эпидемиологического исследования населения 12 районов области. Большинство случаев синдромальной патологии диагностированы впервые при проведении генетико-эпидемиологического исследования. Однако при проведении генетико-эпидемиологических исследований выявить пациентов с АР синдромами МВПР достаточно затруднительно, так как данная патология чаще всего несовместима с жизнью или требует незамедлительного оперативного лечения, поэтому пациенты либо умирают в младенческом возрасте, либо длительно находятся в условиях стационара. В то же время данные областной базы мониторинга ВПР дополняют результаты генетико-эпидемиологического исследования и позволяют более корректно судить о значениях частот и спектре моногенных синдромов МВПР. Учитывая полученные результаты, целесообразно при сборе материала для генетико-эпидемиологического исследования, помимо стандартных источников регистрации использовать данные областной базы мониторинга ВПР.

### **ВЫВОДЫ:**

1. Показатель суммарной отягощенности моногенными синдромами множественных пороков развития населения Ростовской области составляет  $3,02 \pm 0,25$  на 10 000 (1:3316). В структуре груза преобладают заболевания с аутосомно-доминантным типом наследования ( $2,13 \pm 0,21$ ) по сравнению с аутосомно-рецессивной ( $0,64 \pm 0,11$ ) и Х-сцепленной патологией ( $0,48 \pm 0,14$ ). Значения отягощенности сельского населения достоверно выше соответствующих показателей городского населения аутосомными синдромами МВПР.
2. У детского населения показатель суммарной отягощенности моногенными синдромами МВПР составляет  $8,94 \pm 0,96$  на 10 000 (1:1119). В структуре груза преобладают заболевания с аутосомно-доминантным типом наследования ( $6,16 \pm 0,80$ ) по сравнению с аутосомно-рецессивной ( $2,36 \pm 0,49$ ) и Х-сцепленной патологией ( $0,82 \pm 0,41$ ). Значения отягощенности аутосомно-доминантными и аутосомно-рецессивными заболеваниями у детей в сельской местности достоверно выше соответствующих показателей у детей в городах и райцентрах.
3. Выявленные различия в значениях отягощенности между популяциями как для всего населения, так и только для детского, обусловлены значимой ролью генетической подразделенности популяций в формировании отягощенности моногенными синдромами МВПР населения исследованных районов Ростовской области.

Коэффициенты корреляции между грузом аутосомно-доминантных и аутосомно-рецессивных синдромов МВПР и значениями случайного инбридинга  $F_{ST}$  составили  $r=0,69\pm 0,18$  и  $r=0,76\pm 0,16$ , соответственно.

4. Спектр моногенных синдромов МВПР у населения Ростовской области представлен 62 нозологическими формами, у детского населения - 52. «Ядро» нозологического спектра моногенных синдромов МВПР у населения Ростовской области представлено 4 нозологическими формами – синдромами Аарскога, Нунен, Lujan-Fryns и амниотических перетяжек. Определены очаги локального накопления: синдрома Нунен в Мясниковском районе области ( $f=3,86$ ;  $\alpha<0,01$ ) и синдрома Аарскога в Родионово-Несветайском ( $f=10,56$ ;  $\alpha<0,001$ ).
5. По данным областной базы мониторинга частота моногенных синдромов МВПР составляет  $1,03\pm 0,13\%$ , по данным генетико-эпидемиологического исследования -  $0,59\pm 0,10\%$ . Частота синдромальной патологии, рассчитанная с использованием двух методов регистрации выше, чем полученная при анализе каждого метода по отдельности, за период 2000-2011 гг. в 12 районах области составляет  $1,62\pm 0,16\%$ .
6. На основании оценки эффективности двух методов регистрации моногенных синдромов МВПР – генетико-эпидемиологического исследования и областной базы мониторинга врожденных пороков развития – предложен более точный метод оценки базовой частоты моногенных синдромов МВПР в регионе.

#### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:**

##### **Статьи, опубликованные в изданиях, рекомендованных ВАК:**

1. Ельчинова Г.И. Прогнозирование распространенности наследственной патологии на основании инбридинга и случайной изонимии / Г.И. Ельчинова, Р.А. Зинченко, Н.В. Кривенцова, С.С. Амелина, И.Г. Тереховская, **Т.И. Валькова**, Р.А. Вальков, Р.Р. Салимов // **Медицинская генетика**. – 2007. – Т.6, №11(65). – С. 29-33.
2. Зинченко Р.А. Эпидемиология наследственных болезней в Ростовской области. Факторы популяционной динамики, определяющие дифференциацию груза наследственной патологии в 8 районах / Р.А. Зинченко, С.С. Амелина, Г.И. Ельчинова, Р.А. Вальков, Н.В. Кривенцова, **Т.И. Валькова**, Н.В. Ветрова, Р.А. Шокарев, Н.В. Петрова, О.В. Хлебникова // **Генетика**. – 2009. – Т.45, №2. – С. 254 - 262.
3. Зинченко Р.А. Эпидемиология наследственных болезней в Ростовской области. Разнообразие наследственной патологии в восьми районах / Р.А. Зинченко, С.С. Амелина, Р.А. Шокарев, Р.А. Вальков, **Т.И. Валькова**, Н.В. Ветрова, Н.В. Кривенцова, Г.И. Ельчинова, Н.В. Петрова, О.В. Хлебникова // **Генетика**. – 2009. – Т.45, №4. – С. 536-545.
4. Вальков Р.А. Эпидемиология наследственных остеохондродисплазий в Ростовской области / Р.А. Вальков, С.С. Амелина, **Т.И. Валькова**, Л.К. Михайлова, Г.И. Ельчинова, Р.А. Зинченко // **Медицинская генетика**. – 2010. – Т.9, №5(95). – С. 35-43.
5. Вальков Р.А. Разнообразие и территориальная изменчивость наследственных остеохондродисплазий в Ростовской области / Р.А. Вальков, С.С. Амелина, **Т.И. Валькова**, Л.К. Михайлова, Р.А. Зинченко // **Медицинская генетика**. – 2010. – Т.9, №6(96). – С. 36-48.
6. Белик Т.В. Эпидемиология пороков невральнoй трубки у новорожденных в Ростовской области / Т.В. Белик, **Т.И. Пономарева**, С.С. Амелина // **Валеология**. – 2011. – №1. – С. 80-84.

7. **Пономарева Т.И.** Отягощенность моногенными синдромами множественных врожденных пороков развития населения Ростовской области [Электронный ресурс] / **Т.И. Пономарева**, С.С. Амелина, Р.А. Зинченко // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – №2. <http://www.science-education.ru/108-8964>.
8. **Пономарева Т.И.** Частота и структура моногенных синдромов множественных врожденных пороков развития у детского населения Ростовской области / **Т.И. Пономарева**, С.С. Амелина, Р.А. Зинченко // **Валеология**. – 2013. – №2. – С. 43-51.

#### Публикации в других изданиях:

1. **Валькова Т.И.** Современные информационные технологии в работе медико-генетической консультации / **Т.И. Валькова**, Е.И. Пономарева, М.А. Амелина, С.С. Амелина // Актуальные проблемы биологии, нанотехнологий и медицины: материалы III Международной научно-практической конференции, Ростов-на-Дону, 1-4 октября 2009. – Ростов н/Д, 2009. – С. 156.
2. Вальков Р.А. Наследственные остеохондродисплазии в Ростовской области / Р.А. Вальков, С.С. Амелина, **Т.И. Валькова**, Р.А. Зинченко // Материалы VI съезда Российского общества медицинских генетиков, г. Ростов-на-Дону, 14-18 мая 2010. – Ростов н/Д, 2010. – С. 31.
3. **Валькова Т.И.** Отягощенность и спектр наследственных моногенных синдромов МВПР у населения в 12 районах Ростовской области / **Т.И. Валькова**, С.С. Амелина, Р.А. Зинченко // Материалы VI съезда Российского общества медицинских генетиков, г. Ростов-на-Дону, 14-18 мая 2010. – Ростов н/Д, 2010. – С. 31.
4. Ветрова Н.В. Наследственные болезни нервной системы / Н.В. Ветрова, С.С. Амелина, **Т.И. Валькова**, Е.Л. Дадали, Р.А. Зинченко // Клинико-генетические аспекты врожденной и наследственной патологии у населения Ростовской области / под ред. Р.А. Зинченко, А.А. Сависько, С.С. Амелиной. – Ростов н/Д: ГОУ ВПО РостГМУ, 2010. – С. 229-265.
5. Вальков Р.А. Наследственные системные заболевания скелета / Р.А. Вальков, С.С. Амелина, **Т.И. Валькова**, Л.К. Михайлова, Р.А. Зинченко // Клинико-генетические аспекты врожденной и наследственной патологии у населения Ростовской области / под ред. Р.А. Зинченко, А.А. Сависько, С.С. Амелиной. – Ростов н/Д: ГОУ ВПО РостГМУ, 2010. – С. 309-348.
6. **Валькова Т.И.** Моногенные синдромы множественных врожденных пороков развития / **Т.И. Валькова**, С.С. Амелина, Р.А. Зинченко, А.А. Сависько // Клинико-генетические аспекты врожденной и наследственной патологии у населения Ростовской области / под ред. Р.А. Зинченко, А.А. Сависько, С.С. Амелиной. – Ростов н/Д: ГОУ ВПО РостГМУ, 2010. – С. 348-391.
7. Valkov R.A. Epidemiology of monogenic hereditary skeletal diseases in Rostov region of Russian Federation / R.A. Valkov, **T.I. Valkova**, S.S. Amelina, R.A. Zinchenko // European Journal of Human Genetics, 2008. – Vol. 16. – Sup. 2. – P. 389-390.
8. **Valkova T.I.** The monitoring results of the newborn congenital development defects (CDD) in Rostov region / **T.I. Valkova**, S.S. Amelina // European Journal of Human Genetics, 2009. – Vol. 17. – Sup. 2. – P. 275.
9. Valkov R.A. Monogenic hereditary skeletal disorders in Rostov region, Russia / R.A. Valkov, **T.I. Valkova**, S.S. Amelina, R.A. Zinchenko // European Journal of Human Genetics, 2010. – Vol. 18. – Sup 1. – P. 257.

10. **Ponomareva T.I.** Prevalence monogenetic syndromes of multiple congenital malformations in population of Rostov region (Russia) / **T.I. Ponomareva**, S.S. Amelina, R.A. Zinchenko // European Journal of Human Genetics, 2011. – Vol. 19. – Sup. 2. – P. 339.

Исследование выполнено при поддержке Министерства науки и образования РФ, ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009-2013 годы, соглашения № 8065.

Исследование выполнено при поддержке Министерства науки и образования РФ, ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009-2013 годы, соглашения № 8108.

### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ОМIM	- Online Mendelian Inheritance in Man
X-сц.	- X-сцепленный рецессивный
АД	- аутосомно-доминантный
АР	- аутосомно-рецессивный
ВПР	- врожденные пороки развития
г.	- город
МВПР	- множественные врожденные пороки развития
МСЭ	- медико-социальная экспертиза
п.	- поселок
РО	- Ростовская область
РФ	- Российская Федерация
с.	- село
С.	- синдром
сл.	- слобода
Спор	- спорадический
Ср-вз	- средневзвешенное значение
ст.	- станица
т.	- тип
ФГБУ «МГНЦ»	- ФГБУ «Медико-генетический научный центр» Российской академии медицинских наук
РАМН	<b>Районы Ростовской области:</b>
Вгд	- Волгодонской;
Дб	- Дубовский;
Ег	- Егорлыкский;
Зм	- Зимовниковский;
Крс	- Красносулинский;
МК	- Матвеево-Курганский;
Мл	- Миллеровский;
Мсн	- Мясниковский;
РН	- Родионово-Несветайский;
Тр	- Тарасовский;
Цл	- Целинский;
Цм	- Цимлянский.