

УДК 575.17:575.174.015.3:575.176

ГЕНЕТИКО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ДИТЯЧОГО НАСЕЛЕННЯ КРАСНОГРАДСЬКОГО РАЙОНУ ХАРКІВСЬКОЇ ОБЛАСТІ

О. М. ФЕДОТА¹, Ю. О. САДОВНИЧЕНКО^{1,2}, Н. В. МОВЧАН^{1,3}, О. В. КОЛОДЯЖНИЙ³,
Р. С. ДОЛЖЕНКОВА³, Л. В. РОЩЕНЮК⁴, І. М. КАСЬЯН³

¹Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна
Україна, 61022, м. Харків, пл. Свободи, 4
e-mail: amsfedota@gmail.com

²Харківський національний медичний університет
Україна, 61022, м. Харків, пр. Науки, 4
e-mail: sadovnychenko@gmail.com

³КЗОЗ «Красноградська центральна районна лікарня»
Україна, 63304, Харківська область, м. Красноград, вул. Шиндлера, 87
e-mail: krgcrcl@ukr.net

⁴КЗОЗ «Обласний клінічний шкірно-венерологічний диспансер № 1»
Україна, 61052, м. Харків, вул. Благовіщенська, 17
e-mail: okkv1@ukr.net

Мета. Вивчення обтяженості генетичною патологією — моногенною та хромосомною — дитячого населення Красноградського району Харківської області. **Методи.** Використано епідеміологічний та клініко-генеалогічний методи. Проаналізовано інформацію про 252 пацієнти у віці від народження до 17 років з усіх основних джерел їх реєстрації. **Результати.** Обтяженість дитячого населення моногенною патологією склала 0,28 %, хромосомною — 0,13 %, разом — 0,41 %. Виявлено 14 нозологічних форм моногенних захворювань, найбільш поширеними з яких виявилися нейросенсорна втрата слуху двостороння (1:1295), вроджена глаукома (1:3884), вроджений гіпотиреоз (1:3884), іхтіоз звичайний (1:3884). За останні десять років відбулися зміни у спектрі моногенної патології серед дитячого населення Красноградського району. Хромосомні порушення у районі представлені синдромом Дауна (1:868) та синдромом Прадера-Віллі (1:7767). **Висновки.** Обтяженість дитячого населення Красноградського району Харківської області генетичною патологією, спектр моногенної та хромосомної патології, поширеність її окремих нозологічних форм зіставні з такими у більшості європейських країн.

Ключові слова: генетична патологія, поширеність, моногенні захворювання, хромосомні порушення, Харківська область.

Вступ. За даними ВООЗ, 10–15 % новонароджених мають генетичні або вроджені вади розвитку, що спричиняють 25 % їхніх смертей у Європі [1]. Тягар генетичної патології зростає у старших вікових категоріях, головним чином, через прояв захворювань з пізньою маніфестацією та спадковою схильністю [2, 3]. Профіль генетичної патології має й статеві, етнічні та географічні особливості. Збільшенню генетичного тягара сприяють як фактори популяційної динаміки, так і чинники середовища, спосіб життя та інші індивідуальні відмінності, що можуть підсилити мутагенез, вплинути на пенетрантність й експресивність генів [3].

На теперішній час у багатьох країнах світу, особливо у Північній Америці та Європі, проводяться популяційні та когортні генетико-епідеміологічні дослідження [4, 5], створені реєстри орфанних захворювань [6].

В Україні дослідження генетичної патології проводяться на усіх рівнях — від популяційного до молекулярного, а саме вивчаються поширеність захворювань, частота певних генотипів, виявляються мутації, асоційовані з цими захворюваннями, розробляються схеми лікування спадкової патології відповідно до генетичних особливостей хворих в Україні [7–13]. Важливим кроком у запровадженні генетичного моніторингу населення стало створення у 2014 році реєстру орфанних захворювань [14], проте він поки що не охоплює усього спектру спадкової патології, і далеко не усі генетичні захворювання діагностуються вчасно і безпомилково.

В той же час для аналізу поширеності та генетичних особливостей спадкових захворювань у різних регіонах країни, а також подальшого прогнозування тягаря генетичної патології населення необхідні масштабні генетико-епідеміологічні дослідження, які охоплюють не лише населення великих міст, а й сільських поселень, де інбридинг зазвичай є вищим.

Тому **метою** цього дослідження було вивчення обтяженості генетичною патологією — моногенною та хромосомною — дитячого населення Красноградського району Харківської області.

Матеріали і методи

Чисельність населення Красноградського району Харківської області у 2015 році склала 44723 людей, з них дорослих — 36956, дітей та підлітків — 7767 [15]. Для генетико-епідеміологічного дослідження було обрано населення Красноградського району у віці від народження до 17 років. Інформація про хворих була отримана з усіх основних джерел їх реєстрації, що охоплюють усе дитяче населення району: пологові відділення, реєстр пацієнтів на орфанні

захворювання, диспансерні групи, що формуються на основі регулярних профоглядів дітей та підлітків. Проаналізовано медичні карти дітей та диспансерні групи лікарів-фахівців вузького профілю, які включають 252 особи.

Результати та обговорення

Обтяженість дитячого населення Красноградського району моногенною патологією склала 0,28 % (n=22). За результатами масштабних проєктів з дослідження спектру спадкової патології, у канадській провінції Британська Колумбія поширеність моногенних захворювань серед місцевого населення становила 3,6 % [16], у Ростовській області Російської Федерації (РФ) серед міського населення — 0,22 %, серед сільського — 0,35 %, у Чувашії частота народження дітей зі спадковими патологіями — 6,02 % [4, 17]. Оцінити та порівняти отримані різними авторами результати та розбіжності складно через різний дизайн дослідження, часовий інтервал та інші особливості генетичного аналізу.

Спектр моногенної патології серед дитячого населення Красноградського району у 2015 році включав 14 нозологій з різними типами успадкування, тоді як у 2008 році їх було 13 (табл. 1). У порівнянні з 2008 роком у районі зареєстровано наступні захворювання: гіпоплазія дисків зорових нервів, вроджена глаукома, нейрофіброматоз, незавершений остеогенез, хвороба Гіршпрунга, ектодермальна дисплазія та муковісцидоз (табл. 1). Низка інших патологій у дослідженій віковій категорії вже не представлена. Найімовірніше, ці зміни спектру моногенної патології зумовлені природним та міграційним рухом населення. У зв'язку з цим доцільно порівняти особливості генетичної патології у дітей у досліджуваному районі з такими серед населення європейських країн.

Таблиця 1. Спектр та поширеність моногенних захворювань у дітей та підлітків міста Краснограда та Красноградського району

Патологія	ОМІМ	Красноградський район				Європ. популяції	Література
		2008 р.	2015 р.				
		Усього	Місто	Села	Усього		
Атрофія зорового нерва	165500 258500	1:3727	–	–	–	1:33000	[18]
Гіоплазія дисків зорових нервів	120430	–	1:3662	–	1:7767	1:2719946	[19]
Вроджена катаракта	115665 612968 та ін.	1:2484	1:3662	–	1:7767	1:7874	[20]
Вроджена глаукома	231300	–	–	1:2053	1:3884	1:5000– 1:22000	[21]

Патологія	ОМІМ	Красноградський район				Європ. попу- ляції	Література
		2008 р.	2015 р.				
		Усього	Місто	Села	Усього		
Нейрофіброматоз, тип І	162200	—	1:3662	—	1:7767	1:3000	[22]
Нейросенсорна втрата слуху двостороння	220290	1:621	1:1221	1:1368	1:1295	1:833	[23]
Фенілкетонурія	261600	1:7453	—	—	—	1:10000	[24]
Вроджений гіпотиреоз	274900	1:2483	1:3662	1:4105	1:3884	1:1660–1:2828	[25]
Гіпофізарний нанізм	253250	1:7453	1:1831	—	1:7767	1:3000– 1:10000	[26]
Адреногенітальний синдром	202010	1:7453	—	1:4105	1:7767	1:10000– 1:23000	[27]
Ентеропатичний акро-дерматит	210100	1:7453	—	1:4105	1:7767	1:500000	[28]
Іхтіоз	146700 308100	1:3890	—	1:2053	1:3884	1:80–1:250	[29]
Полідактилія	174200 174700	1:3726	—	—	—	1:7168	[30]
Ахондроплазія	100800	1:7453	—	—	—	1:25000	[31]
Незавершений остео-генез	166200 166210 та ін.	—	1:3662	—	1:7767	1:10000	
Синдром Альпорта	301050 203780	1:7453	—	—	—	1:10000– 1:50000	[32]
Синдром Бікслера	207410	1:7453	—	—	—	<1:2500	[33]
Синдром Віскотта-Олдрича	301000	1:7453	—	—	—	1:250000	[34]
Хвороба Гіршпрунга	142623	—	—	1:4105	1:7767	1:5000	[35]
Ектодермальна дис-плазія	305100	—	—	1:4105	1:7767	1:17000	[36]
Муковісцидоз	219700	—	—	1:4105	1:7767	1:13476	[37]

Показник поширеності вродженої катаракти у Європі складає 1:7874, у Сполученому Королівстві Великої Британії та Північної Ірландії — 1:4350, у Французькій Республіці — 1:3663 [20], тоді як у 2008 році у Красноградському районі він описаний як 1:2484, у 2015 році — 1:7767.

Серед дитячого населення Красноградського району поширеність первинної вродженої глаукоми становить 1:3884, тоді як у західних країнах вона варіює від 1:5000 до 1:22000 [21]. У Чувашії та Ростовській області РФ вона складає 1:33930 та 1:176535 [4, 17], але є набагато вищою у Королівстві Саудівська Аравія та у циган Словацької Республіки — 1:2500 та 1:1250 [21].

Нейрофіброматоз 1 типу зустрічається в різних країнах з поширеністю приблизно 1:3000 [22], зокрема, у США та Сполученому Королівстві Великої Британії та Північної Ірландії — 1:3500, у Королівстві Швеція — 1:4600, в Італійській Республіці — 1:6711, у Фінляндській Республіці — 1:4436 [38], у Ростовській області РФ — 1:8024 [4], у Чувашії — 1:9694 саме серед дитячого населення [17], що у цілому відповідає

встановленому показнику у Красноградському районі — 1:7767.

Поширеність нейросенсорної втрати слуху двосторонньої складає у районі 1:1295, та залишається незмінною останні 10 років, зокрема, по місту Красноград вона у 2008 році складала 1:855. У європейських країнах, зокрема у ФРН цей показник становить 1:833 [23], у Гродненській області Республіки Білорусь — 1:400 [39], у Кіровській області РФ — 1:800 [40].

Поширеність вродженого гіпотиреозу у світі оцінюється від 1:1660 до 1:2828 [25], однак найвищою, імовірно, вона є серед греків-кіпріотів — 1:800 [41]. В середньому по Україні цей показник складає близько 1:4000, зокрема у Західному регіоні він коливається від 1:16095 у Закарпатській області до 1:3907 у Чернівецькій [42], тож у Красноградському районі він наближається до середнього значення по країні — 1:3884.

Показники поширеності адреногенітального синдрому у середньому в світі складають 1:13000–1:15000 живих новонароджених, проте вони варіюють від 1:409 серед ескімосів до

1:67000 новонароджених у Північній Америці, у США та Європі — 1:10000–1:23000 [27, 43], в середньому по Україні — 1:10000 [44], зокрема у Красноградському районі — 1:7767, що відповідає таким у Європі.

У європейських країнах поширеність іхтіозу в цілому складає 1:250–1:15500 [45]. У Красноградському районі вона у 2015 році склала 1:3905, що співставно з цим показником по Харківській області у 2015 році (1:5882) та по району у 2008 році.

Поширеність незавершеного остеогенезу у Красноградському районі, 1:7767, не відрізняється від такої у більшості європейських країн — 1:10000 [31], тоді як у Французькій Республіці, Фінляндській Республіці, Республіці Ірландія та Королівстві Швеція вона становить 1:100000–9:100000.

Хвороба Гіршпрунга у Красноградському районі представлена як 1:7767, що співставно з цим показником у Королівстві Данія — 1:5000 [35].

Відомо, що поширеність муковісцидозу серед осіб європейського походження складає 1:2500, серед афроамериканців — 1:17000, а серед тих, хто має азійське коріння — 1:90000. Вона суттєво варіює у різних країнах, зокрема, у Республіці Ірландія — 1:1353, у Фінляндській Республіці — 1:25000 [37]. В Україні поширеність муковісцидозу оцінюється у 1:3364 новонароджених [8], у нашому дослідженні — 1:7767. Муковісцидоз характеризується клінічним поліморфізмом та генетичною гетерогенністю, які визначаються типом мутації у гені трансмембранного регуляторного білка муковісцидозу *TRBM* (*CFTR*) та генотипом пацієнта. Досліджено понад 1800 мутацій у цьому гені, при цьому серед населення України визначено 23 його алелі та 39 різних генотипів [8]. Ці особливості захворювання суттєво ускладнюють його виявлення.

Розбіжності між поширеністю окремих моногенних патологій у Красноградському районі й у інших регіонах України та поза її межами, імовірно, зумовлені як генетичними факторами, зокрема, спектром мутацій, генетико-демографічними процесами, ефектом засновника, інбридингом тощо, так і підходами до діагностики, диференційної діагностики, а також профілактичними заходами.

За результатами попередніх досліджень, на нашу думку, перспективним напрямом профілактики зростання обтяженості населення спадковою патологією є виявлення зв'язку між її показниками та ступенем інбридингу. Тому було

б доцільно врахувати досвід країн зі значним рівнем інбридингу, зокрема, країн Північної Африки, Близького Сходу, Середньої та Південної Азії, Північної Європи, а також іммігрантських угруповань у Північній Америці, Європі й Австралії [46–48].

Вивчення спектру і поширеності хромосомних порушень у Красноградському районі показало, що обтяженість дитячого населення цим видом генетичної патології становить 0,13 %, що співставно з показником по основних трисоміях у 12 європейських країнах, наведеним М. Лоане з співавт. — 0,12 % [49]. Разом з тим, в окремих регіонах, наприклад, Румунії обтяженість хромосомною патологією сягає 0,55–0,99 % [50]. Поширеність синдрому Дауна у Красноградському районі склала 1:863 (n=9), а по 12 європейських країнах — 1:893 [49]. Поширеність синдрому Прадера-Віллі за результатами нашого дослідження — 1:7767 (n=1), тоді як у Королівстві Швеція вона становить 1:8333, у Естонській Республіці — 1:30606, у Сполученому Королівстві Великої Британії та Північній Ірландії — 1:52000, серед фламандців у Королівстві Бельгія — 1:76574 [51].

Висновки

Проведене дослідження показало, що обтяженість генетичною — моногенною та хромосомною — патологією дитячого населення Красноградського району Харківської області складає 0,41 %. Спектр та поширеність як моногенної, так і хромосомної патології — 0,28 % та 0,13 % — співставні з такими у більшості європейських країн.

Перелік літератури

1. Genomics and Health in the Developing World / Ed. D. Kumar. New York: Oxford University Press, 2012. 1536 p. doi: 10.1093/med/9780195374759.001.0001.
2. Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics / Eds.: D. Rimoin, R. Pyeritz, B. Korf. New York: Academic Press, 2013. 4700 p.
3. Passarge E. Color Atlas of Genetics. New York, Stuttgart: Thieme Publishers, 2018. 474 p. doi: 10.1055/b-005-148910.
4. Amelina S. S., Vetrova N. V., Amelina M. A. et al. The load and diversity of hereditary diseases in four raions of Rostov oblast. *Rus. J. Genet.* 2014. Vol. 50, No. 1. P. 82–90. doi: 10.1134/S1022795414010025.
5. Friis R. H., Sellers T. A. Epidemiology for public health practice. Burlington, Mass.: Jones & Bartlett Learning. 2014. 804 p.
6. Rare Disease Registries in Europe. *Orphanet Report Series.* 2017. URL: <http://www.orpha.net/orphacom/>

- cahiers/docs/GB/Registries.pdf (дата звернення: 31.03.2018).
7. Huleyuk N., Tkach I., Zastavna D., Tyrka M. Can telomere shortening be the main indicator of non-viable fetus elimination? *Molecular Cytogenetics*. 2018. Vol. 11: 11. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5785879/pdf/13039_2018_Article_361.pdf (дата звернення: 31.03.2018). doi: 10.1186/s13039-018-0361-9.
8. Макух Г. В. Алгоритм молекулярно-генетичного аналізу мутацій гена *ТРБМ* для практичної діагностики муковісцидозу. *Лабораторна діагностика*. 2011. № 2 (56). С. 14–19.
9. Lozynska M. R., Lozynsky Y. S., Plawski A. et al. Familial adenomatous polyposis: age of onset and association with mutations of the *APC* gene in patients from West Ukraine. *Biopolymers and Cell*. 2017. Vol. 33. No. 2. P. 102–115. doi: 10.7124/bc.000948.
10. Пічкур Н. О., Ольхович Н. В., Горovenko Н. Г. Лізосомні хвороби накопичення в Україні. *Вісник проблем біології і медицини*. 2017. Вип. 4, т. 2 (140). С. 14–19.
11. Kravchenko S. A., Nechyporenko M. V., Livshits L. A. Origin of Dystrophin Gene Deletions in Duchenne and Becker Muscular Dystrophy Patients from Ukraine. *Cytol. Genet.* 2017. Vol. 51. No. 3. P. 185–191. doi: 10.3103/S0095452717030057.
12. Polinyk S. I., Rybchenko L. A., Klymenko S. V. et al. Association of genetic polymorphism with the mutation status of the *BRCA1/2* genes in spontaneous breast cancer. *Biopolymers and Cell*. 2017. Vol. 33. No. 5. P. 393–400. doi: 10.7124/bc.000962.
13. Федота А. М., Рыжко П. П., Воронцов В. М. и др. Генетико-эпидемиологическое исследование населения малых городов и сел Харьковской области. *Медицина сьогодні і завтра*. 2010. № 2–3 (47–48). С. 93–98.
14. Про затвердження переліку рідкісних (орфанних) захворювань: Наказ М-ва охорони здоров'я України від 27.10.2014 № 778. *Офіційний вісник України*. 2014. № 95. Ст. 2755.
15. Розподіл постійного населення за статтю та віком на 1 січня 2016 року. Експрес-випуск від 27.07.2016 № 336 / Держстат. Головне управління статистики у Харківській області. URL: http://velykoburluk-rda.kh.gov.ua/content/documents/353/35236/files/eks_chis_post_nas_01_01_16.doc (дата звернення: 31.03.2018).
16. Baird P. A., Anderson T. W., Newcombe H. B., Lowry R. B. Genetic Disorders in Children and Young Adults: A Population Study. *Am. J. Hum. Genet.* 1988. Vol. 42, No. 5. P. 677–693.
17. Краснов М. В., Краснов В. М., Саваскина Е. Н. и др. Эпидемиология, этнотерриториальные, генетические особенности наследственных болезней у детей Чувашской республики. *Вестн. Чуваш. ун-та*. 2010. № 3. С. 119–125.
18. Lenaers G., Hamel C., Delettre C. et al. Dominant optic atrophy. *Orphanet J. Rare Dis.* 2012. Vol. 7, No. 46. URL: <https://orjrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/1750-1172-7-46> (дата звернення 31.03.2018). doi: 10.1186/1750-1172-7-46.
19. Vogt G., Szunyogh M., Czeizel A. E. Birth characteristics of different ocular congenital abnormalities in Hungary. *Ophthalmic Epidemiol.* 2006. Vol. 13, No. 3. P. 159–166. doi: 10.1080/09286580600599465.
20. Sheeladevi S., Lawrenson J. G., Fielder A. R., Suttle C. M. Global prevalence of childhood cataract: a systematic review. *Eye*. 2016. Vol. 30, No. 9. P. 1160–1169. doi: 10.1038/eye.2016.156.
21. Sampaioles R., Zarate J., Sampaioles J. R. The Glaucomas. Vol. I. Pediatric Glaucomas. Berlin, Heidelberg: Springer, 2009. 486 p. doi: 10.1007/978-3-540-69146-4.
22. Sellmer L., Farschtschi S., Marangoni M. et al. Non-optic glioma in adults and children with neurofibromatosis 1. *Orphanet J. Rare Dis.* 2017. Vol. 12, No. 34. URL: <https://open.library.ubc.ca/cIRcle/collections/facultyresearchandpublications/52383/items/1.0342803> (дата звернення: 31.03.2018). doi: 10.1186/s13023-017-0588-2.
23. Zahnert T. The Differential Diagnosis of Hearing Loss. *Dtsch. Arztebl. Int.* 2011. Vol. 108. No. 25. P. 433–444. doi: 10.3238/arztebl.2011.0433.
24. Zerjav Tansek M. Z., Groselj U., Angelkova N. et al. Phenylketonuria screening and management in southeastern Europe — survey results from 11 countries. *Orphanet J. Rare Dis.* 2015. Vol. 10, No. 68. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4451731/pdf/13023_2015_Article_283.pdf (дата звернення: 31.03.2018). doi: 10.1186/s13023-015-0283-0.
25. Olivieri A. Epidemiology of Congenital Hypothyroidism. *Thyroid Diseases in Childhood* / Eds.: G. Bona, F. De Luca, A. Monzani. Cham: Springer, 2015. P. 53–63. doi: 10.1007/978-3-319-19213-0_6.
26. Котвіцька А. А. Дослідження показників поширеності орфанних захворювань в Україні. *Соціальна фармація: стан, проблеми та перспективи: матеріали наук. симпозіуму у рамках VIII Нац. з'їзду фармацевтів України* (м. Харків, 15-16 верес. 2016 р.). Харків, 2016. С. 29–35.
27. Wilson R. C., Nimkarn S., Dumic M. et al. Ethnic-specific distribution of mutations in 716 patients with congenital adrenal hyperplasia owing to 21-hydroxylase deficiency. *Mol. Genet. Metab.* 2007. Vol. 90, No. 4. P. 414–421. doi: 10.1016/j.ymgme.2006.12.005.
28. Azemi M., Berisha M., Kolgeci S. et al. Acrodermatitis enteropathica. *Med. Arh.* 2012. Vol. 66, No. 2. P. 137–139. doi: 10.5455/medarh.2012.66.137-139.
29. Brown S. J., Relton C. L., Liao H. et al. Filaggrin haploinsufficiency is highly penetrant and is associated with increased severity of eczema: further delineation of the skin phenotype in a prospective epidemiological study of 792 school children. *Br. J. Dermatol.* 2009.

- Vol. 161, No. 4. P. 884–889. doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09339.x.
30. Materna-Kiryluk A., Jamsheer A., Wisniewska K. et al. Epidemiology of isolated preaxial polydactyly type I: Data from the Polish Registry of Congenital Malformations (PRCM). *BMC Pediatrics*. 2013. Vol. 13, No. 26. URL: <http://www.biomedcentral.com/1471-2431/13/26> (дата звернення: 31.03.2018). doi: 10.1118/1471-2431-13-26.
 31. Dogba M. J., Rauch F., Douglas E., Bedos C. Impact of three genetic musculoskeletal diseases: a comparative synthesis of achondroplasia, Duchenne muscular dystrophy and osteogenesis imperfecta. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2014. Vol. 12, No. 151. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4332447/pdf/12955_2014_Article_151.pdf (дата звернення: 31.03.2018). doi: 10.1186/s12955-014-0151-y.
 32. Kruegel J., Rubel D., Gross O. Alport Syndrome — Insights from basic and clinical research. *Nat. Rev. Nephrol.* 2013. Vol. 9, No. 3. P. 170–178. doi: 10.1038/nrneph.2012.259.
 33. Azoury S. C., Reddy S., Shukla V., Deng X.-C. Fibroblast Growth Factor Receptor 2 (FGFR2) Mutation Related Syndromic Craniosynostosis. *Int. J. Biol. Sci.* 2017. Vol. 13, No. 12. P. 1479–1488. doi: 10.7150/ijbs.22373.
 34. Костюченко Л. В. Алгоритм діагностики та медичного супроводу хворих на синдром Віскота-Олдрича. *Перинатологія і педіатрія*. 2015. № 3 (63). С. 66–70. doi: 10.15574/PP.2015.63.66.
 35. Nielsen S. W., Ljungdahl P. M., Nielsen J. Maternal use of selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy is associated with Hirschsprung's disease in newborns — a nationwide cohort study. *Orphanet J. Rare Dis.* 2017. Vol. 12, No. 116. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5477755/pdf/13023_2017_Article_667.pdf (дата звернення: 31.03.2018). doi: 10.1186/s13023-017-0667-4.
 36. Trzeciak W. H., Koczowski R. Molecular basis of hypohidrotic ectodermal dysplasia: an update. *J. Appl. Genetics*. 2016. Vol. 57, No. 1. P. 51–61. doi: 10.1007/s13353-015-0307-4.
 37. Farrell P. M. The prevalence of cystic fibrosis in the European Union. *J. Cystic Fibrosis*. 2008. Vol. 7, No. 5. P. 450–453. doi: 10.1016/j.jcf.2008.03.007.
 38. Poyhonen M., Kytölä S., Leisti J. Epidemiology of neurofibromatosis type 1 (NF1) in northern Finland. *J. Med. Genet.* 2000. Vol. 37, No. 8. P. 632–636. doi: 10.1136/jmg.37.8.632.
 39. Bliznetz E. A., Martsul D. N., Khorov O. G. Spectrum of the GJB2 mutations in Belarussian patients with hearing loss. Findings of pilot genetic screening of hearing impairment in newborns. *Rus. J. Genet.* 2014. Vol. 50, No. 2. P. 191–197. doi: 10.1134/S1022795414020033.
 40. Zinchenko R. A., Osetrova A. A., Sharonova E. I. Hereditary deafness in Kirov oblast: Estimation of the incidence rate and DNA diagnosis in children. *Rus. J. Genet.* 2012. Vol. 48, No. 4. P. 455–462. doi: 10.1134/S1022795412030131.
 41. Rastogi M. V., LaFranchi S. H. Congenital hypothyroidism. *Orphanet J. Rare Dis.* 2010. Vol. 5, No. 17. URL: <https://orjrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/1750-1172-5-17> (дата звернення: 31.03.2018). doi: 10.1186/1750-1172-5-17.
 42. Осадчук З. В., Гнатейко О. З., Кіцера Н. І. та ін. Динаміка виявлення вродженого гіпотиреозу у Західних областях України за 2006-2009 роки. *Жіночий лікар*. 2010. № 2. С. 38–40.
 43. Al-Jurayyan N. A. M., Osman H. A. The increased prevalence of congenital adrenal hyperplasia in Saudi Arabia: the role of consanguinity and multiple sibling involvement. *Eur. J. Res. Med. Sci.* 2015. Vol. 3, No. 1. P. 31–34.
 44. Гречанина О. Я., Лісовий В. М., Будрейко О. А. та ін. Адреногенітальний синдром у дітей: неонатальний скринінг, діагностика і лікування: метод. реком. Х., 2013. 44 с.
 45. Сукало А. В., Жидко Л. Б., Лазарь Е. А. Врожденный ихтиоз у детей. Минск: Беларус. наука, 2013. 70 с.
 46. Teeuw M. E., Loukili G., Bartels E. A. C. et al. Consanguineous marriage and reproductive risk: attitudes and understanding of ethnic groups practising consanguinity in Western society. *Eur. J. Human Genet.* 2014. Vol. 22, No. 4. P. 452–457. doi: 10.1038/ejhg.2013.167.
 47. Mitchell J. J., Trakadis Y. J., Scriver C. R. Phenylalanine hydroxylase deficiency. *Genetics in Medicine*. 2011. Vol. 13, No. 8. P. 697–707. doi: 10.1097/GIM.0b013e3182141b48.
 48. Polvi A., Linturi H., Varilo T. et al. The Finnish disease heritage database (FinDis) update — a database for the genes mutated in the Finnish disease heritage brought to the next-generation sequencing era. *Hum. Mutat.* 2013. Vol. 34, No. 11. P. 1458–1466. doi: 10.1002/humu.22389.
 49. Loane M., Morris J. K., Addor M. C. et al. Twenty-year trends in the prevalence of Down syndrome and other trisomies in Europe: impact of maternal age and prenatal screening. *Eur. J. Human Genet.* 2013. Vol. 21, No. 1. P. 527–533. doi: 10.1038/ejhg.2012.94.
 50. Popa C.-E., Ghiorgă G. Frequency of congenital malformations and chromosomal disorders in Bacău and Vaslui counties (Romania). *J. Genet.* 2015. Vol. 94, No. 4. P. 661–668.
 51. Öglane-Shlik E., Talvik T., Žordania R. et al. Prevalence of Angelman Syndrome and Prader-Willi Syndrome in Estonian Children: Sister Syndromes Not Equally Represented. *Am. J. Hum. Genet.* 2006. Vol. 140A, No. 18. P. 1936–1943. doi: 10.1002/ajmg.a.31423.

References

1. Genomics and Health in the Developing World / Ed. D. Kumar. New York: Oxford University Press, 2012. 1536 p. doi: 10.1093/med/9780195374759.001.0001.
2. Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics / Eds.: D. Rimoin, R. Pyeritz, B. Korf. New York: Academic Press, 2013. 4700 p.
3. Passarge E. Color Atlas of Genetics. New York, Stuttgart: George Thieme Verlag, 2018. 474 p. doi: 10.1055/b-005-148910.
4. Amelina S. S., Vetrova N. V., Amelina M. A. et al. The load and diversity of hereditary diseases in four raions of Rostov oblast. *Rus. J. Genet.* 2014. Vol. 50, No. 1. P. 82–90. doi: 10.1134/S1022795414010025.
5. Friis R. H., Sellers T. A. Epidemiology for public health practice. Burlington, Mass.: Jones & Bartlett Learning. 2014. 804 p.
6. Rare Disease Registries in Europe. *Orphanet Report Series*. 2017. URL: <http://www.orpha.net/orpha.com/cahiers/docs/GB/Registries.pdf> (Last accessed: 31.03.2018).
7. Huleyuk N., Tkach I., Zastavna D., Tyrka M. Can telomere shortening be the main indicator of non-viable fetus elimination? *Molecular Cytogenetics*. 2018. Vol. 11: 11. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5785879/pdf/13039_2018_Article_361.pdf (Last assessed: 31.03.2018). doi: 10.1186/s13039-018-0361-9
8. Makukh H. V. Algorithm of *CFTR* gene mutations molecular-genetic analysis for cystic fibrosis practical diagnosis. *Laboratory diagnostics*. 2011. No. 2 (56). P. 14–19. [Ukrainian]
9. Lozynska M. R., Lozynskyy Y. S., Plawski A. et al. Familial adenomatous polyposis: age of onset and association with mutations of the *APC* gene in patients from West Ukraine. *Biopolymers and Cell*. 2017. Vol. 33. No. 2. P. 102–115. doi: 10.7124/bc.000948.
10. Pichkur N. A., Olkhovich N. V., Gorovenko N. G. Lysosomal storage disease in Ukraine. *Bulletin of problems in Biology and Medicine*. 2017. Iss. 4, Vol. 2 (140). P. 14–19. [Ukrainian]
11. Kravchenko S. A., Nechyporenko M. V., Livshits L. A. Origin of Dystrophin Gene Deletions in Duchenne and Becker Muscular Dystrophy Patients from Ukraine. *Cytol. Genet.* 2017. Vol. 51. No. 3. P. 185–191. doi: 10.3103/S0095452717030057.
12. Polynyk S. I., Rybchenko L. A., Klymenko S. V. et al. Association of genetic polymorphism with the mutation status of the *BRCA1/2* genes in spontaneous breast cancer. *Biopolymers and Cell*. 2017. Vol. 33. No. 5. P. 393–400. doi: 10.7124/bc.000962.
13. Fedota A. M., Ryzhko P. P., Vorontsov V. M. et al. Genetic-epidemiological study of small urban and rural populations in Kharkov region. *Medytsyna sohodni i zavtra*. 2010. No. 2–3 (47–48). P. 93–98 [Russian].
14. On approval of list of rare (orphan) diseases: Order of Ministry of Healthcare of Ukraine 27.10.2014 No. 778. *Official bulletin of Ukraine*. 2014. No. 95. Art. 2755 [Ukrainian].
15. Rozpodil postiinoho naselennia za stattiu ta vikom na 1 sichnia 2016 roku. *Ekspres-vypusk vid 27.07.2016 № 336 / Derzhstat. Holovne upravlinnia statystyky u Kharkivskii oblasti*. URL: http://velykoburluk-rda.kh.gov.ua/content/documents/353/35236/files/eks_chis_post_nas_01_01_16.doc (Last accessed: 31.03.2018) [Ukrainian].
16. Baird P. A., Anderson T. W., Newcombe H. B., Lowry R. B. Genetic Disorders in Children and Young Adults: A Population Study. *Am. J. Hum. Genet.* 1988. Vol. 42, No. 5. P. 677–693.
17. Krasnov M. V., Krasnov V. M., Savaskina E. N. et al. Epidemiology, ethnoterritorial, genetic features of some congenital diseases of the Chuvash Republic children. *Vestnik Chuvashskogo universiteta*. 2010. Vol. 3. P. 119–125 [Russian].
18. Lenaers G., Hamel C., Delettre C. et al. Dominant optic atrophy. *Orphanet J. Rare Dis.* 2012. Vol. 7, No. 46. URL: <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/1750-1172-7-46> (Last accessed: 31.03.2018). doi: 10.1186/1750-1172-7-46.
19. Vogt G., Szunyogh M., Czeizel A. E. Birth characteristics of different ocular congenital abnormalities in Hungary. *Ophthalmic Epidemiol.* 2006. Vol. 13, No. 3. P. 159–166. doi: 10.1080/09286580600599465.
20. Sheeladevi S., Lawrenson J. G., Fielder A. R., Suttle C. M. Global prevalence of childhood cataract: a systematic review. *Eye*. 2016. Vol. 30, No. 9. P. 1160–1169. doi: 10.1038/eye.2016.156.
21. Sampaioles R., Zarate J., Sampaioles J. R. The Glaucomas. Vol. I. Pediatric Glaucomas. Berlin, Heidelberg: Springer, 2009. 486 p. doi: 10.1007/978-3-540-69146-4.
22. Sellmer L., Farschtschi S., Marangoni M. Non-optic glioma in adults and children with neurofibromatosis 1. *Orphanet J. Rare Dis.* 2017. Vol. 12, No. 34. URL: <https://open.library.ubc.ca/cIRcle/collections/facultyresearchandpublications/52383/items/1.0342803> (Last accessed: 31.03.2018). doi: 10.1186/s13023-017-0588-2.
23. Zahnert T. The Differential Diagnosis of Hearing Loss. *Dtsch. Arztebl. Int.* 2011. Vol. 108. No. 25. P. 433–444. doi: 10.3238/arztebl.2011.0433.
24. Zerjav Tansek M. Z., Groselj U., Angelkova N. et al. Phenylketonuria screening and management in southeastern Europe — survey results from 11 countries. *Orphanet J. Rare Dis.* 2015. Vol. 10, No. 68. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4451731/pdf/13023_2015_Article_283.pdf (Last accessed: 31.03.2018). doi: 10.1186/s13023-015-0283-0.
25. Olivieri A. Epidemiology of Congenital Hypothyroidism. *Thyroid Diseases in Childhood / Eds.: G. Bona, F. De Luca, A. Monzani*. Cham: Springer, 2015. P. 53–63. doi: 10.1007/978-3-319-19213-0_6.

26. Kotvitska A. A., Cherkashyna A. V. Research of the prevalence indicators of orphan diseases in Ukraine. *Sotsialna farmatsiia: stan, problem ta perspektyvy: materialy nauk. sympoziumu u ramkakh VIII Nats. z'izdu farmatsevtiv Ukrainy* (Kharkiv, 15–16 veresnya 2016). Kharkiv, 2016. P. 29–35. [Ukrainian]
27. Wilson R. C., Nimkarn S., Dumic M. et al. Ethnic-specific distribution of mutations in 716 patients with congenital adrenal hyperplasia owing to 21-hydroxylase deficiency. *Mol. Genet. Metab.* 2007. Vol. 90, No. 4. P. 414–421. doi: 10.1016/j.ymgme.2006.12.005.
28. Azemi M., Berisha M., Kolgeci S. et al. Acrodermatitis enteropathica. *Med. Arh.* 2012. Vol. 66, No. 2. P. 137–139. doi: 10.5455/medarh.2012.66.137-139.
29. Brown S. J., Relton C. L., Liao H. et al. Filaggrin haploinsufficiency is highly penetrant and is associated with increased severity of eczema: further delineation of the skin phenotype in a prospective epidemiological study of 792 school children. *Br. J. Dermatol.* 2009. Vol. 161, No. 4. P. 884–889. doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09339.x.
30. Materna-Kiryluk A., Jamsheer A., Wisniewska K. et al. Epidemiology of isolated preaxial polydactyly type I: Data from the Polish Registry of Congenital Malformations (PRCM). *BMC Pediatrics.* 2013. Vol. 13, No. 26. URL: <http://www.biomedcentral.com/1471-2431/13/26> (Last accessed: 31.03.2018). doi: 10.1118/1471-2431-13-26.
31. Dogba M. J., Rauch F., Douglas E., Bedos C. Impact of three genetic musculoskeletal diseases: a comparative synthesis of achondroplasia, Duchenne muscular dystrophy and osteogenesis imperfect. *Health and Quality of Life Outcomes.* 2014. Vol. 12, No. 151. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4332447/pdf/12955_2014_Article_151.pdf (Last accessed: 31.03.2018). doi: 10.1186/s12955-014-0151-y.
32. Kruegel J., Rubel D., Gross O. Alport Syndrome — Insights from basic and clinical research. *Nat. Rev. Nephrol.* 2013. Vol. 9, No. 3. P. 170–178. doi: 10.1038/nrneph.2012.259.
33. Azoury S. C., Reddy S., Shukla V., Deng X.-C. Fibroblast Growth Factor Receptor 2 (FGFR2) Mutation Related Syndromic Craniosynostosis. *Int. J. Biol. Sci.* 2017. Vol. 13, No. 12. P. 1479–1488. doi: 10.7150/ijbs.22373.
34. Kostyuchenko L. V. Diagnostic algorithm and medical support of patients with Wiskott-Aldrich syndrome. *Perinatologiya i Pediatriya.* 2015. No. 3 (63). P. 66–70; doi 10.15574/PP.2015.63.66. [Ukrainian]
35. Nielsen S. W., Ljungdahl P. M., Nielsen J. Maternal use of selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy is associated with Hirschsprung's disease in newborns — a nationwide cohort study. *Orphanet J. Rare Dis.* 2017. Vol. 12, No. 116. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5477755/pdf/13023_2017_Article_667.pdf (Last accessed: 31.03.2018). doi: 10.1186/s13023-017-0667-4.
36. Trzeciak W. H., Koczorowski R. Molecular basis of hypohidrotic ectodermal dysplasia: an update. *J. Appl. Genetics.* 2016. Vol. 57, No. 1. P. 51–61. doi: 10.1007/s13353-015-0307-4.
37. Farrell P. M. The prevalence of cystic fibrosis in the European Union. *J. Cystic Fibrosis.* 2008. Vol. 7, No. 5. P. 450–453. doi: 10.1016/j.jcf.2008.03.007.
38. Poyhonen M., Kytölä S., Leisti J. Epidemiology of neurofibromatosis type 1 (NF1) in northern Finland. *J. Med. Genet.* 2000. Vol. 37, No. 8. P. 632–636. doi: 10.1136/jmg.37.8.632.
39. Bliznetz E. A., Martsul D. N., Khorov O. G. Spectrum of the GJB2 mutations in Belarussian patients with hearing loss. Findings of pilot genetic screening of hearing impairment in newborns. *Rus. J. Genet.* 2014. Vol. 50, No. 2. P. 191–197. doi: 10.1134/S1022795414020033.
40. Zinchenko R. A., Osetrova A. A., Sharonova E. I. Hereditary deafness in Kirov oblast: Estimation of the incidence rate and DNA diagnosis in children. *Rus. J. Genet.* 2012. Vol. 48, No. 4. P. 455–462. doi: 10.1134/S1022795412030131.
41. Rastogi M. V., LaFranchi S. H. Congenital hypothyroidism. *Orphanet J. Rare Dis.* 2010. Vol. 5, No. 17. URL: <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/1750-1172-5-17> (Last accessed: 31.03.2018).
42. Osadchuk Z. V., Hnateiko O. Z., Kitsera N. I. et al. Dynamika vyjavlennia vrodzhenoho hipotyreozu u Zakhidnykh oblastiakh Ukrainy za 2006–2009 roky. *Zhinochyi likar.* 2010. No. 2. P. 38–40. [Ukrainian]
43. Al-Jurayyan N. A. M., Osman H. A. The increased prevalence of congenital adrenal hyperplasia in Saudi Arabia: the role of consanguinity and multiple sibling involvement. *Eur. J. Res. Med. Sci.* 2015. Vol. 3, No. 1. P. 31–34.
44. Grechanina O. Ya., Lisovyi V. M., Budreiko O. A. et al. Adrenohenitalnyi syndrom u ditei: neonatalnyi skryninh, diahnostyka i likuvannia: metod. rekom. Kharkiv: 2013. 44 p. [Ukrainian]
45. Sukalo A. V., Zhidko L. B., Lazar E. A. Vrozhdenyiy ihtioz u detej. Minsk: Belarus. navuka, 2013. 70 p. [Russian]
46. Teeuw M. E., Loukili G., Bartels E. A. C. et al. Consanguineous marriage and reproductive risk: attitudes and understanding of ethnic groups practising consanguinity in Western society. *Eur. J. Human Genet.* 2014. Vol. 22, No. 4. P. 452–457. doi: 10.1038/ejhg.2013.167.
47. Mitchell J. J., Trakadis Y. J., Scriver C. R. Phenylalanine hydroxylase deficiency. *Genetics in Medicine.* 2011. Vol. 13, No. 8. P. 697–707. doi: 10.1097/GIM.0b013e3182141b48.
48. Polvi A., Linturi H., Varilo T. et al. The Finnish disease heritage database (FinDis) update — a database for the genes mutated in the Finnish disease heritage brought to the next-generation sequencing era. *Hum. Mutat.* 2013. Vol. 34, No. 11. P. 1458–1466. doi: 10.1002/humu.22389.

49. Loane M., Morris J. K., Addor M. C. et al. Twenty-year trends in the prevalence of Down syndrome and other trisomies in Europe: impact of maternal age and prenatal screening. *Eur. J. Human Genet.* 2013. Vol. 21, No. 1. P. 527–533. doi: 10.1038/ejhg.2012.94.
50. Popa C.-E., Ghiorghe G. Frequency of congenital malformations and chromosomal disorders in Bacau and Vaslui counties (Romania). *J. Genet.* 2015. Vol. 94, No. 4. P. 661–668.
51. Öglane-Shlik E., Talvik T., Žordania R. et al. Prevalence of Angelman Syndrome and Prader — Willi Syndrome in Estonian Children: Sister Syndromes Not Equally Represented. *Am. J. Hum. Genet.* 2006. Vol. 140A, No. 18. P. 1936–1943. doi: 10.1002/ajmg.a.31423.

Представлено Л. Л. Лукаш
Надійшла 7.05.2018

GENETIC-EPIDEMIOLOGICAL STUDY OF PEDIATRIC POPULATION OF KRASNOHRAD DISTRICT OF KHARKIV REGION

O. M. Fedota¹, Yu. O. Sadovnychenko^{1,2},
N. V. Movchan^{1,3}, O. V. Kolodiazhnyi³,
R. S. Dolzhenkova³, L. V. Roshchenyuk⁴, I. M. Kasian³

¹V. N. Karazin Kharkiv National University
Ukraine, 61022, Kharkiv, Svobody sq., 4
e-mail: amsfedota@gmail.com

²Kharkiv National Medical University
Ukraine, 61022, Kharkiv, Nauki ave., 4
e-mail: sadovnychenko@gmail.com

³Communal Enterprise of Health Care
«Krasnohrad Central District Hospital»

Ukraine, 63304, Kharkiv region,
Krasnohrad, Schindler str., 87
e-mail: krgcrcl@ukr.net

⁴Communal Enterprise of Health Care
«Regional Clinical Dispensary for Skin
and Venereal Diseases No. 1»
Ukraine, 61052, Kharkov, Blahovishchenska str., 17
e-mail: okkv1@ukr.net

Aim. Study of genetic pathology burden, both monogenic and chromosomal, of pediatric population of Krasnohrad district of Kharkiv region. **Methods.** Epidemiological and clinical-genealogical methods have been used. The information on 252 patients aged 0–17 years from all major sources of their registration has been analyzed. **Results.** The monogenic pathology burden of pediatric population was 0.28 %, chromosomal disorders burden — 0.13 %, 0.41 % in total. There were 14 nosological forms of single-gene diseases, the most common ones were sensorineural hearing loss (1:1295), congenital glaucoma (1:3884), congenital hypothyroidism (1:3884), ichthyosis (1:3884). For the past ten years there was a change in the spectrum of single-gene pathology in pediatric population of Krasnohrad district. Chromosomal abnormalities in the area were represented by Down syndrome (1:868) and Prader-Willi syndrome (1:7767). **Conclusions.** The genetic pathology burden of the pediatric population of the Krasnohrad district of Kharkiv region, the spectrum of monogenic and chromosomal pathology, and prevalence of their individual nosological forms are comparable to those in most European countries.

Keywords: genetic pathology, prevalence, single-gene diseases, chromosomal disorders, Kharkiv region.