

**МИНАЙЧЕВА
ЛАРИСА ИВАНОВНА**

**ГЕНЕТИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ
ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ В СИБИРСКИХ
ПОПУЛЯЦИЯХ: МОНИТОРИНГ, МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ
КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ, ДИСПАНСЕРИЗАЦИЯ**

03.02.07 - генетика

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Научно-исследовательский институт медицинской генетики» Сибирского отделения Российской академии медицинских наук, г. Томск

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор **Назаренко Людмила Павловна**

Официальные оппоненты:

Ларионова Валентина Ильинична, доктор медицинских наук, профессор; Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры педиатрии и детской кардиологии

Кондратьева Елена Ивановна, доктор медицинских наук, профессор; Федеральное государственное бюджетное учреждение «Медико-генетический научный центр» Российской академии медицинских наук, главный научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза

Михалев Евгений Викторович, доктор медицинских наук, профессор; Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой педиатрии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов

Ведущая организация:

Обособленное структурное подразделение «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии» Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «___» _____ 2014 года на заседании диссертационного совета ДМ 001.045.01 при ФГБУ «НИИ медицинской генетики» СО РАМН по адресу: 634050, г. Томск, ул. Московский тракт, д. 3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НИИ медицинской генетики» СО РАМН (634050, г. Томск, ул. Набережная р. Ушайки, д. 10) и на сайте <http://www.medgenetics.ru/>.

Автореферат разослан «___» _____ 2014 года

Ученый секретарь диссертационного совета
кандидат биологических наук

И.Ю. Хитринская

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Врожденные пороки развития (ВПР) относятся к той категории заболеваний, которые на протяжении десятилетий привлекают внимание научного сообщества и практического здравоохранения. В популяциях человека ВПР широко распространены и составляют существенную часть генетического груза (Гинтер Е.К., Зинченко Р.А., 2006; Бочков Н.П., Пузырев В.П., 2011). Врожденные пороки развития являются серьезной медицинской и социальной проблемой, что обусловлено их значительным вкладом в структуру младенческой и детской смертности, инвалидности и заболеваемости детей и взрослых (Новиков П.В., 2004; Шабалов Н.П., 2004; Marelli A.J. et al., 2007; Пантелеева Е.Ю. с соавт., 2008; Баранов А.А. с соавт., 2008; Зелинская Д.И., Терлецкая Р.Н., 2008; Жилюк М. А. с соавт., 2011; Dolk H., et al., 2011; Yu Z. et al., 2011; Мирзаян Э.И., 2011; Показатели инвалидности в Томской области 2011 г., 2012; Corsello G., Giuffrè M., 2012; Knowles R.L. et al., 2012; Стародубов В.И., Суханова Л.П., 2012; Информационный бюллетень ВОЗ, 2012; статистический бюллетень «Естественное движение населения РФ за 2012», 2013). Всемирной ассамблеей здравоохранения (2010 г.) принята резолюция, призывающая содействовать первичной профилактике и укреплению здоровья детей с ВПР при помощи: развития систем регистрации и эпидемиологического надзора; накопления опыта и создания потенциала для проведения научных исследований и работ в области этиологии, диагностики и профилактики (Информационный бюллетень ВОЗ, 2014).

Для проведения эффективных мероприятий, направленных на уменьшение распространенности ВПР, нужны сведения об их частоте, структуре, и о том, какие причины приводят к развитию ВПР. При проведении эпидемиологических исследований используются, в основном, два подхода: оценка распространенности всех форм ВПР в регионах; и оценка распространенности определенных групп ВПР или конкретных нозологических форм. В первом случае можно оценить суммарную частоту и груз ВПР в целом, во втором - регистрация определенного спектра позволяет установить частоту конкретных форм ВПР и оценить клинический полиморфизм патологии (Амелина С.С., 2006; Антонов О.В., 2006; Верзилина И.Н., 2007; Кузнецова В.Н., 2011; Демикова Н.С., Кобринский Б.А., 2011). Сведения об особенностях клинических проявлений врожденной патологии важны как для установления этиологии ВПР, так и в плане ведения пациентов, планирования лечебных и реабилитационных мероприятий (Новиков П.В., 2004; Wellesley D. et al., 2005; Lin A.E. et al., 2009).

Оценка частоты ВПР варьирует в широких пределах по разным регионам. В то же время существуют проблемы сопоставления результатов и объяснения полученных отличий. Различия в частоте ВПР зависят от многих обстоятельств:

от метода регистрации и спектра учитываемых ВПР; от того, какие группы включены в исследование (урбанизированное или сельское население), от этнической и расовой принадлежности; возраста обследуемых когорт (Кашина Е.В., 2008; Bower C. et al., 2010; Dai L. et al., 2010; Agadoorappa P. et al., 2011; Agbenorku P., et al., 2011; Mohamed M.A., Aly H., 2012; Boo N.Y. et al., 2013). Разные оценки частоты ВПР могут быть получены при проведении исследований разными специалистами: генетиками, кардиологами, неврологами, офтальмологами (Rabi J.S., Dezateux C., 2001; Hoffman J.I., Kaplan S., 2002; Чухраева И.Ю., 2011). Важна также квалификация врачей, а также диагностические возможности выявления ВПР в конкретный отрезок времени проведения исследований (Óskarsdóttir S. et al., 2004; Van der Linde D. et al., 2011; Vieira T.P. et al., 2013). Кроме того, оценка распространенности ВПР в разные временные периоды зависит от динамики популяционной структуры и изменений среды обитания. Определенный вклад в показатель распространения ВПР среди новорожденных вносит коррекция на пренатальном уровне вследствие выявления и элиминации отдельных форм (Peller A.J. et al., 2004; Richmond S., Atkins J., 2005; Жученко Л.А. с соавт., 2006; Марданова А.К., 2009; Панкова Е.Е., 2009; Доброскокова Н.Ф. с соавт., 2010; Lelong N. et al., 2012; Wellesley D. et al., 2012). Если мероприятия пренатальной диагностики важны с медицинской точки зрения, так как приводят к снижению частоты ВПР, то недоучет случаев ВПР у плодов, элиминированных по медицинским показаниям, занижает объективную оценку частоты, что может привести к некорректному установлению распространения и причин ВПР, неполному выявлению семей, которым необходимо медико-генетическое консультирование.

С учетом всего вышесказанного при изучении ВПР важно учитывать все выявленные случаи пороков развития, оценивать частоту ВПР для каждого отдельного региона, и принимать во внимание все те факторы, которые могут оказать влияние на величину этой оценки. Нерешенными остаются вопросы, касающиеся оценки динамики частот ВПР в разных регионах (в том числе в регионах Сибири), территориальных особенностей в их частоте и спектре. Важным является оценка влияния мероприятий пренатальной диагностики на частоту различных групп ВПР. Актуальной остается проблема выявления факторов риска и этиологии пороков развития. Диагностика наследственных форм и моногенных синдромов является важным этапом в системе мониторинга ВПР, для чего требуется разработка основ диспансерного наблюдения семей, имеющих больных с пороками развития. Учитывая эти обстоятельства, сформулированы цель и задачи настоящего исследования.

Цель исследования: на основе генетико-эпидемиологических исследований (1979-2011 г.г.) охарактеризовать частоту, спектр, динамику врожденных пороков

развития в популяциях Сибири и разработать систему мероприятий, направленных на снижение частоты врожденных пороков развития.

Задачи исследования:

1. Оценить частоту и выявить особенности спектра и динамики врожденных пороков развития в трех сибирских регионах (Томская область, Республика Алтай, Республика Хакасия).
2. Установить зависимость оценки частоты и динамики врожденных пороков развития от метода регистрации, периода наблюдения, возраста обследованных когорт (на примере Томской области).
3. Определить влияние методов пренатальной диагностики на оценку частоты различных форм врожденных пороков развития.
4. Проанализировать информативность для медико-генетического консультирования пациентов с врожденными пороками развития критериев Международной классификации болезней 10 выпуска и классификации на основе этиологического принципа.
5. На основе генетико-эпидемиологического исследования врожденных пороков развития определить тактику диспансеризации семей с целью снижения груза этой патологии в популяции.
6. Разработать и обосновать систему мероприятий, направленных на снижение частоты врожденных пороков развития.

Научная новизна: Получены новые сведения о частоте встречаемости, особенностях спектра и динамики ВПР у населения трех регионов Западной Сибири, что позволило оценить генетический груз в изученных популяциях. Установлено, что имеют место выраженные этно-территориальные различия по грузу ВПР. Наибольший вклад в различия между изученными группами, проживающими на разных территориях сибирского региона, вносят пороки развития половых органов, мочевой системы (гипоспадия), кожи и придатков, расщелина губы с или без расщелины неба, диафрагмальная грыжа и микротия. Установлено, что частота регистрации отдельных форм ВПР в годы наблюдения отличается, что связано с мероприятиями пренатальной диагностики (пороки развития ЦНС - анэнцефалия, спинномозговая грыжа, энцефалоцеле; пороки последа – гастрошизис; редукционные пороки конечностей, синдром Дауна и МВПР), с улучшением диагностики врожденной патологии (пороки развития сердечно-сосудистой системы, агенезия и дисгенезия почек). Показано, что оценка частоты ВПР зависит от того, в какой онтогенетический период проводится регистрация пороков развития. Показано, что мероприятия пренатальной диагностики вносят корректировку в распространение пороков развития среди новорожденных детей, изменяя как величину, так и в спектр груза ВПР. Впервые установлены особенности изменения частоты и спектра ВПР у

новорожденных и среди плодов с ВПР, диагностированных в пренатальном периоде с последующей их элиминацией вследствие прерывания беременности (анэнцефалия, энцефалоцеле, врожденная гидроцефалия, синдром Дауна, МВПР). При оценке груза ВПР в разных этно-территориальных группах важно учитывать все пороки развития, выявленные у новорожденных детей и диагностированные пренатально и элиминированных вследствие прерывания беременности. Установлено, что эффективность влияния пренатальной диагностики на частоту ВПР у новорожденных детей увеличивается. Дана оценка вклада генетико-профилактических мероприятий - пренатальной диагностики - в изменение распространения ВПР в популяции.

Практическая значимость работы: Определена специфика распространения ВПР в регионах Западной Сибири. Полученные данные о частоте, спектре и временной динамике ВПР с учетом этно-территориальных особенностей позволят скорректировать деятельность медико-генетических служб регионов и учреждений здравоохранения с целью выявления, наблюдения, лечения и реабилитации пациентов с пороками развития. Показана результативность применения классификации ВПР с учетом их этиологии в системе медико-генетического консультирования семей, имеющих больных с пороками развития. На основе мониторинга ВПР и исследования генетической гетерогенности отдельных групп пороков развития разработаны система мероприятий для оптимизации тактики ведения семей, имеющих больных с ВПР, и алгоритм их диспансеризации для снижения груза этой патологии в популяции. Данные работы могут быть учтены при разработке профилактических программ и диагностических мероприятий при оказании медико-генетической помощи населению региона. Результаты работы имеют значимость для специалистов в области медицинской и клинической генетики, педиатрии.

Положения диссертации, выносимые на защиту:

1. Различные территориальные группы населения сибирского региона характеризуются разным уровнем груза ВПР и его структурой.
2. Пороки развития отдельных систем органов и их определенных форм у новорожденных детей имеют разнонаправленную динамику. Временные изменения частоты ВПР могут быть обусловлены мероприятиями пренатальной диагностики, совершенствованием методов диагностики врожденной патологии и зависят от онтогенетического периода, в который проводится учет ВПР.
3. Пренатальная диагностика ВПР вносит существенную коррекцию в оценку показателей частоты ряда ВПР у новорожденных: пороков развития центральной нервной системы (анэнцефалия, спинномозговая грыжа), синдрома Дауна, множественных ВПР.

4. Этиологический принцип классификации ВПР, применяемый при медико-генетическом обследовании пациентов с пороками развития, информативен для установления причин формирования пороков развития, определения тактики ведения больных.
5. Для улучшения оказания медико-генетической помощи пациентам с ВПР и их семьям на современном уровне необходимо комплексное обследование и длительное динамическое наблюдение.
6. Для оптимизации системы мероприятий, направленных на уменьшение распространенности ВПР, необходима максимально точная оценка частоты пороков развития посредством: учета всех факторов, оказывающих влияние на распространенность ВПР в популяции; установления этиологических причин пороков развития; динамического наблюдения всех случаев ВПР врачами медико-генетических консультаций.

Апробация работы: Основные результаты исследования по теме диссертационной работы представлены и обсуждены на научных конференциях НИИ медицинской генетики СО РАМН «Актуальные проблемы клинической генетики» (Томск, 2004; 2007; 2011); научно-практической конференции «Диагностика и профилактика врожденных пороков развития» (Томск, 2005); межрегиональной научно-практической конференции врачей Приволжско-Уральского военного округа «Актуальные вопросы военной и практической медицины» (Оренбург, 2005); VII съезде Межрегионального общественного движения «Сибирский Народный Собор» «Человек в Сибири: Мир семьи» (Томск, 2005); VI съезде Российского общества медицинских генетиков (Ростов-на-Дону, 2010); международных конференциях Европейского общества генетики человека (Annual Meeting of the European Society of Human Genetics, Munich, 2004; Barcelona, 2008; Vienna, 2009; Gothenburg, 2010); на межлабораторных научных семинарах ФГБУ «НИИ медицинской генетики» СО РАМН (Томск, 2012; 2013), на заседании Президиума Томского научного центра СО РАМН (Томск, 2014).

Результаты, представленные в диссертационной работе, получены при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 08-04-01494-а).

Внедрение результатов исследования. Основные положения и результаты диссертационной работы нашли практическое применение в работе генетической клиники ФГБУ «НИИ медицинской генетики» СО РАМН. Теоретические и практические положения, развиваемые в диссертационной работе, используются в научно-образовательном процессе на кафедре медицинской генетики факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов Сибирского государственного медицинского университета для обучения студентов и повышения квалификации врачей.

Основные результаты работы были апробированы при выполнении областной целевой программы «Дети Томской области» по обследованию детей из малообеспеченных семей и детских домов в 2004-2006 г.г. и 2008-2010 г.г..

Декларация личного участия автора: Диссертационная работа является самостоятельным научным трудом, выполненным на базе лаборатории наследственной патологии и генетической клиники ФГБУ «НИИ медицинской генетики» СО РАМН. В работе использован материал по эпидемиологии ВПР, полученный автором совместно с сотрудниками лаборатории в ходе экспедиционных работ. Автором осуществляется ведение регистра и мониторинг ВПР, сведения о которых использованы в настоящей работе. Клинические материалы настоящего исследования получены лично автором: самостоятельно проведено формирование выборок пациентов и определен алгоритм обследования больных с ВПР челюстно-лицевой области; лично проведено консультирование пациентов и верификация диагнозов у пациентов с ВПР в условиях генетической клиники. Статистическая обработка полученных данных проведена совместно с канд. биол. наук Куровским А.В. (Национальный исследовательский Томский государственный университет). Анализ фактического материала, обобщение данных и оформление результатов исследований в виде статей полностью проведены лично автором.

Публикации. По теме диссертационного исследования опубликовано 43 работы, в том числе 19 статей в рецензируемых журналах (из них – 17 в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией), 7 статей в сборниках, 17 тезисов в материалах отечественных и зарубежных конференций.

Структура и объем работы. Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, собственных результатов и их обсуждения, заключения и выводов, практических рекомендаций, списка цитируемой литературы, включающего 356 источников (136 – отечественных и 240 – зарубежных авторов) и приложения. Диссертация изложена на 270 страницах, содержит 31 таблицу и 73 рисунка.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Материалом для настоящего исследования послужили данные экспедиционных работ в Республиках Хакасия и Алтай; Томского генетического регистра НИИ медицинской генетики СО РАМН; эпидемиологического мониторинга ВПР в Томской области и медико-генетического обследования пациентов с ВПР в генетической клинике ФГБУ «НИИ медицинской генетики» СО РАМН (рис. 1). В качестве источника эпидемиологических данных использовались сведения архивов родовспомогательных учреждений г. Абакан (Республика Хакасия) и г. Горно-Алтайск (Республика Алтай) за период времени

с 1986 по 2001 годы («Истории развития новорожденных», форма №097/у, «Журналы отделения новорожденных», форма №102/у) и прозекторских служб («Протоколы патологоанатомических вскрытий», форма №013/у). Учитывались все выявленные формы ВПР (полный спектр) у живорожденных детей, а также ВПР у мертворожденных, обнаруженные при патологоанатомическом исследовании.



Рис. 1. Структура материала исследования.

Анализ ВПР проводился на уровне систем органов (полный спектр), и на уровне конкретных, четко очерченных форм пороков развития. Из всего массива данных была выделена группа ВПР (21 форма), которые в настоящее время рекомендованы для эпидемиологического мониторинга и относятся к порокам развития обязательного учета (в соответствии с приказом Министерства здравоохранения России от 10.09.1998 г. №268 «О мониторинге врожденных пороков развития у детей»).

Эти же подходы использованы при изучении зависимости оценок частоты ВПР и их динамики от метода регистрации и периода наблюдения у новорожденных детей г. Томска (1979-2011 г.) (рис. 1). Все время наблюдения

было разделено на два периода: с 1979 по 1998 год (далее по тексту - «первый период»); с 1999 по 2011 годы (далее по тексту - «второй период»).

Объектом исследования при оценке эффективности пренатальной диагностики были плоды с ВПР и новорожденные дети (рис.1). В настоящем исследовании использованы несколько оценок частоты ВПР: у новорожденных детей; у плодов, ВПР у которых были диагностированы в пренатальном периоде и в последующем эта беременность была прервана (Пл-ВПР); и общая частота ВПР в группе, объединяющей плоды и новорожденных - $\Sigma(\text{Пл-ВПР}+\text{Н})$.

Исследование эффективности применения этиологической классификации ВПР при медико-генетическом консультировании проводилось в группе детей, имеющих пороки развития челюстно-лицевой области: расщелины губы с или без расщелины неба, расщелины неба и МВПР, в составе которых были указанные пороки развития. Всем больным были проведены консультация и обследование на базе генетической клиники ФГБУ «НИИ МГ» СО РАМН. Диагнозы, с которыми пациенты поступили на обследование в клинику, были систематизированы согласно Международной классификации болезней 10 пересмотра (МКБ-10) (ICD-10: international statistical classification of diseases and related health problems, 2004).

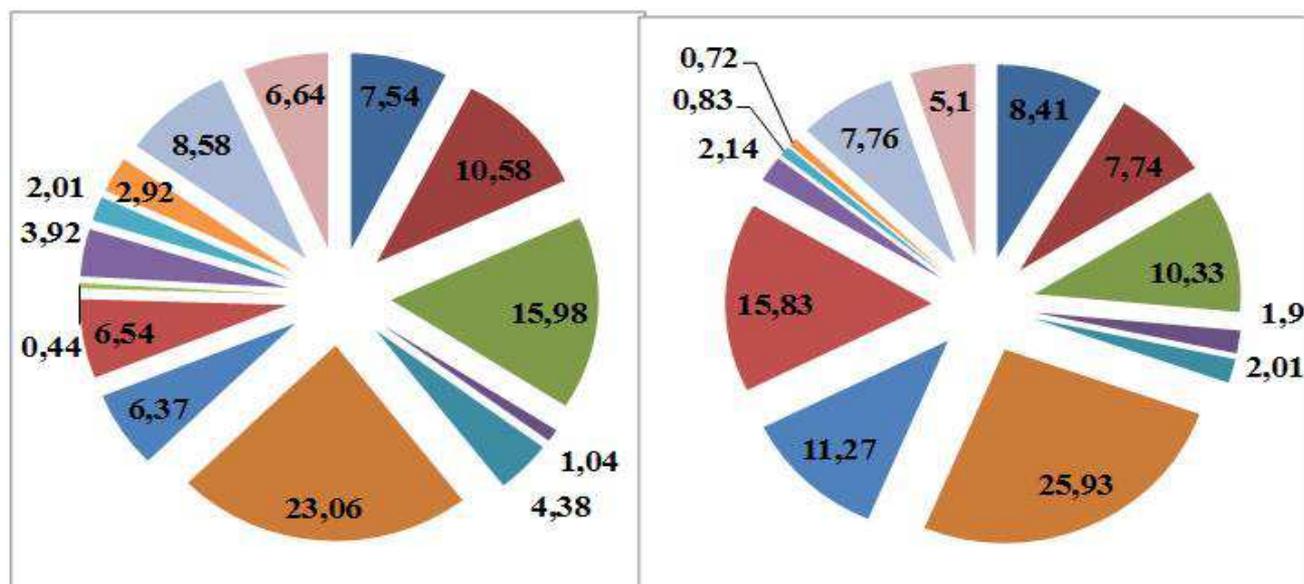
Использованы методы: клинико-генеалогический, цитогенетический, молекулярно-цитогенетические, статистические (расчет основных статистик: средней, ошибки средней, дисперсии, среднего квадратического отклонения, асимметрии и эксцесса, проведен анализ рядов распределений, корреляционный и регрессионный анализ, сравнение статистических совокупностей (t-критерия Стьюдента и χ^2 -критерия Пирсона). Использован пакет статистических программ «STATISTICA» (версия 5.0, «StatSoft», США). При медико-генетическом обследовании детей с ВПР челюстно-лицевой области применена классификация пороков развития, основанная на этиологическом принципе, предложенная английскими исследователями (Wellesley D. et al., 2005).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

1. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ В СИБИРСКИХ РЕГИОНАХ

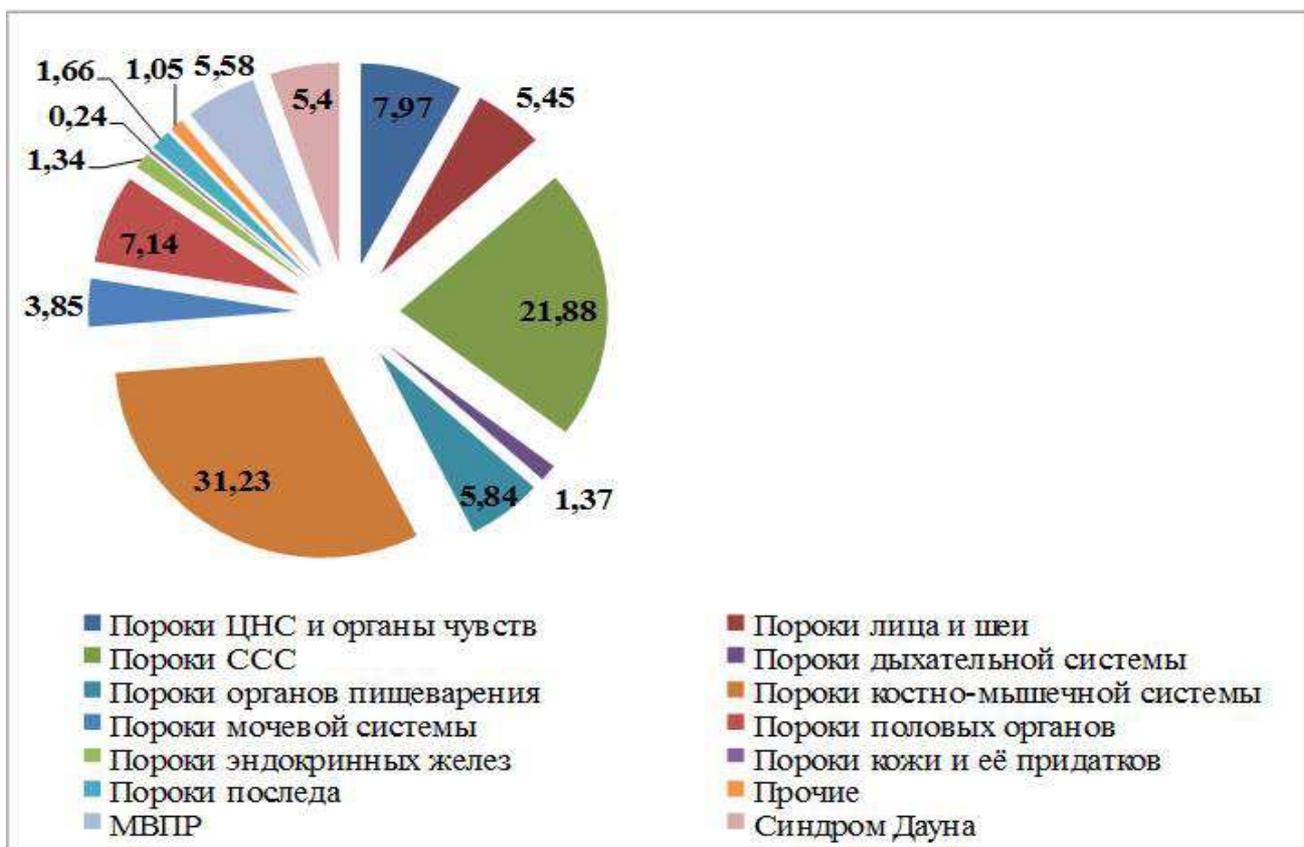
Сравнительный анализ частоты регистрации и спектра врожденных пороков развития у новорожденных в Томской области, Республике Алтай и Республике Хакасия. Исследованные этно-территориальные группы отличаются по структуре ВПР полного спектра. Исключение составляют пороки развития костно-мышечной системы, которые занимают первое место в изученных регионах: их вклад в общий показатель частоты составляет 23,06% в г. Томске, 25,93% в г. Абакане и 31,23% в г. Горно-Алтайске (рис. 2). Аналогичные

результаты относительно преобладания доли этой группы ВПР в структуре всех аномалий развития у новорожденных детей получены в Республике Тыва (Пузырев В.П. с соавт., 1999), в г. Белгород (Верзилина И.Н. с соавт., 2007), в Черновицкой области (Украина) (Пишак В.П., Ризничук М.А., 2011).



А

Б



В

Рис. 2. Структура ВПР полного спектра у новорожденных г. Томска (А), г. Абакана (Б) и г. Горно-Алтайска (В).

По частоте отдельных групп ВПР наибольший вклад в отличия между исследуемыми популяциями вносят пороки развития половых органов (табл. 1). Среднее значение их частоты, зафиксированное у новорожденных г. Абакана (4,312‰), более чем в два раза превышает аналогичные показатели у новорожденных городов Томск и Горно-Алтайск – 1,585 и 1,26‰, соответственно ($p < 0,001$).

Таблица 1

Средняя частота пороков развития полного спектра у новорожденных в городских популяциях Сибири за период 1986-2001 г.г.

№	Система органов	Частота ВПР 1:1000		
		г. Томск	г. Абакан	г. Горно-Алтайск
1.	ЦНС и органы чувств	1,828 ± 0,143	2,289 ± 0,342	1,407 ± 0,267
2.	Пороки лица и шеи	2,564 ± 0,487	2,109 ± 0,542	0,962 ± 0,231 $p_3 < 0,01$
3.	Сердечно-сосудистая	3,874 ± 0,475	2,814 ± 0,402	3,862 ± 0,387
4.	Дыхательная	0,253 ± 0,045	0,518 ± 0,125	0,242 ± 0,120
5.	Органы пищеварения	1,063 ± 0,153 $p_1 < 0,05$	0,548 ± 0,112	1,031 ± 0,230
6.	Костно-мышечная	5,589 ± 0,529	7,062 ± 0,506	5,513 ± 1,222
7.	Мочевая	1,545 ± 0,197 $p_1 < 0,01$	3,070 ± 0,474 $p_2 < 0,0001$	0,679 ± 0,190 $p_3 < 0,01$
8.	Половые органы	1,585 ± 0,189 $p_1 < 0,000001$	4,312 ± 0,319 $p_2 < 0,000001$	1,260 ± 0,279
9.	Эндокринные железы	0,106 ± 0,056	0	0,236 ± 0,093
10.	Кожа и ее придатки	0,949 ± 0,217	0,584 ± 0,236 $p_2 < 0,05$	0,043 ± 0,043 $p_3 < 0,001$
11.	Пороки последа	0,486 ± 0,156	0,226 ± 0,096	0,293 ± 0,128
12.	Прочие пороки	0,708 ± 0,154 $p_1 < 0,01$	0,196 ± 0,071	0,185 ± 0,084 $p_3 < 0,01$
13.	МВПР	2,080 ± 0,361	2,112 ± 0,490	0,985 ± 0,261 $p_3 < 0,05$
14.	Синдром Дауна	1,610 ± 0,154	1,390 ± 0,177	0,953 ± 0,204 $p_3 < 0,05$
Суммарная частота полного спектра ВПР		24,239 ± 1,373	27,231 ± 2,037 $p_2 < 0,01$	17,650 ± 1,685 $p_3 < 0,01$

Примечание: здесь и далее в таблице 3 указаны средние значения частоты ВПР и стандартная ошибка среднего; p_1 - уровень значимости отличий между частотами ВПР у новорожденных детей в городах Томск и Абакан; p_2 – уровень значимости отличий между частотами ВПР у новорожденных детей в городах Абакан и Горно-Алтайск; p_3 - уровень значимости отличий между частотами ВПР у новорожденных детей в городах Горно-Алтайск и Томск.

Частота пороков развития мочевой системы у новорожденных детей статистически значимо отличается между всеми тремя исследуемыми популяциями ($p < 0,01$): максимальная в г. Абакане – 3,070‰, минимальная в г. Горно-Алтайске – 0,679‰. Пороки развития кожи и ее придатков у новорожденных г. Томска выявляются чаще, чем в других исследованных группах – 0,949‰ ($p < 0,001$). Частота пороков развития лица и шеи, МВПР и синдрома Дауна у новорожденных г. Горно-Алтайска меньше, чем в г. Томске ($p < 0,05$). Пороки развития органов пищеварения у новорожденных в г. Томске регистрируются чаще, чем в г. Абакане ($p < 0,05$). Для пороков развития ЦНС, ССС, дыхательной и костно-мышечной систем, последа и эндокринных желез статистически значимых различий между сравниваемыми популяциями не установлено (табл. 1). По суммарной частоте полного спектра ВПР у новорожденных различия более значительны между г. Горно-Алтайском (17,65‰) и г. Абаканом (27,23‰). Вариации частоты ВПР у новорожденных отмечены в регионах Российской Федерации: частота полного спектра ВПР варьирует от 15,3‰ в г. Воронеж и Ростовской области (Плотко И.С. с соавт., 2006; Амелина С.С., 2006) до 41,7‰ в г. Омск (Антонова И.В., 2010) и 43,6‰ в РСО-Алания (Лагкуева Ф.К. с соавт., 2009).

По показателям частот ВПР полного спектра при использовании дискриминантного анализа сравниваемые этно-территориальные группы существенно различаются (рис. 3А), так как пространства точек на диаграммах практически не перекрываются друг с другом ($p < 0,0002$). Согласно величинам расстояния Махаланобиса по частотам полного спектра ВПР у новорожденных детей популяция г. Абакан примерно одинаково удалена и от городов Томск и Горно-Алтайск (табл. 2). В то же время расстояние между городами Томск и Горно-Алтайск (11,84) составляет половину дистанции между этими городами и Абаканом.

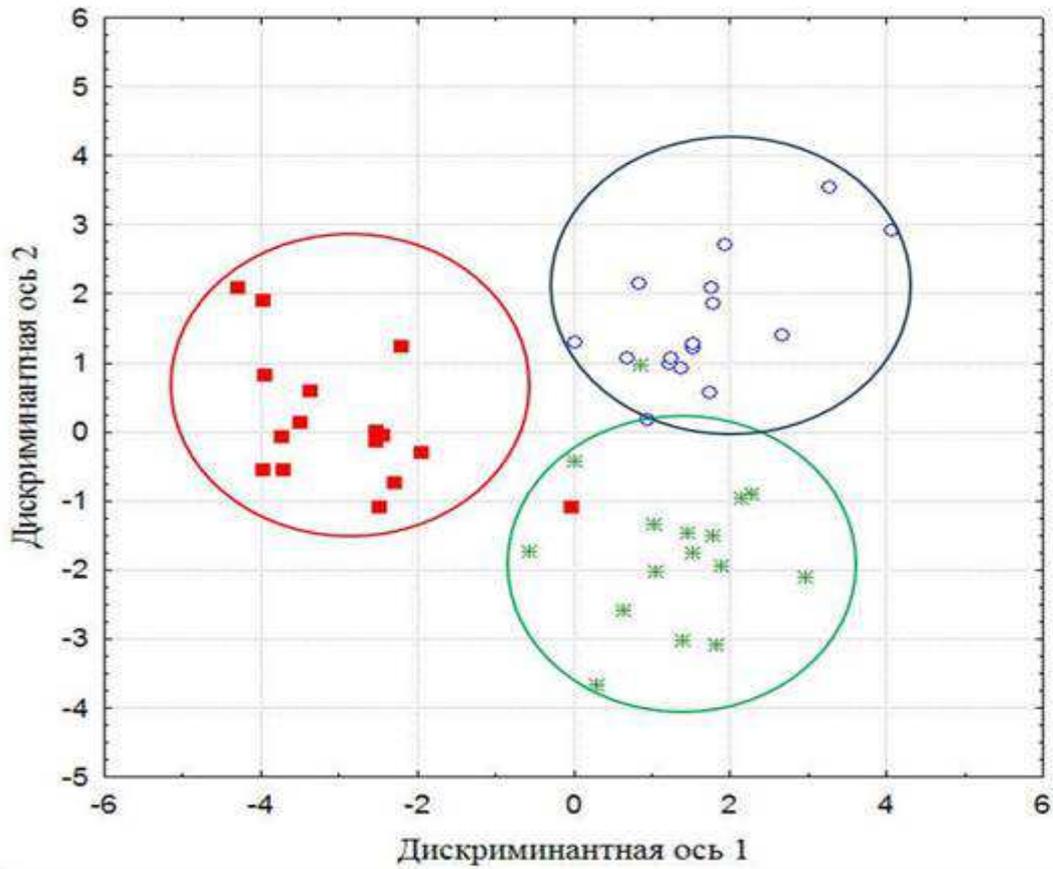
Таблица 2

Показатели удаленности популяций друг от друга по частотам ВПР
(расстояние Махаланобиса)

	Томск	Абакан	Горно-Алтайск
Томск		24,75	11,84
Абакан	19,27		22,72
Горно-Алтайск	16,09	16,88	

Примечание: над диагональю приведены показатели удаленности популяций друг от друга по частоте ВПР полного спектра у новорожденных детей (расстояние Махаланобиса), под диагональю - показатели удаленности популяций друг от друга по частоте 21 формы ВПР.

А



Б

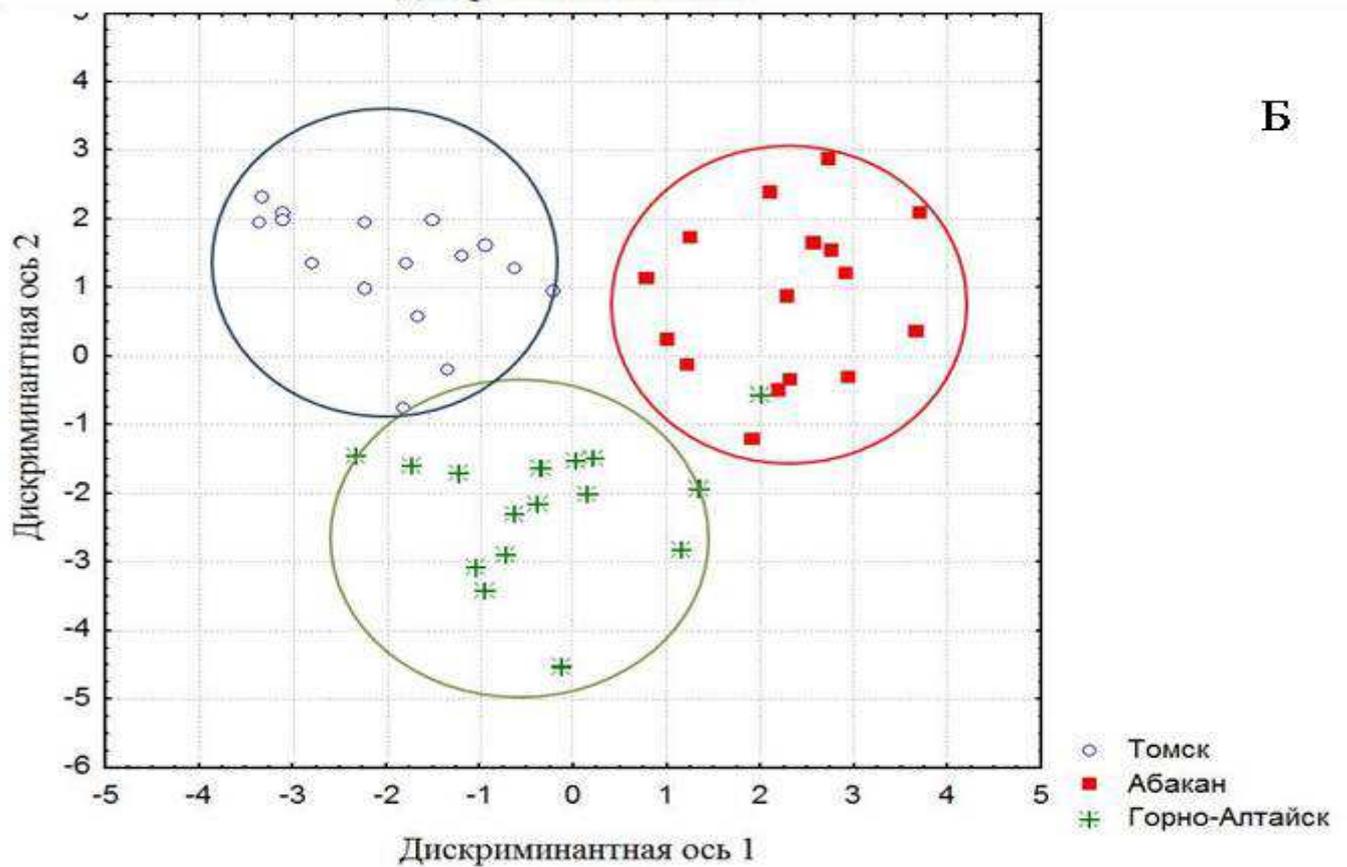


Рис. 3. Категоризированная диаграмма расположения частот ВПР полного спектра (А) и 21 формы пороков развития (Б) в трех обследованных популяциях относительно дискриминантных осей.

Из группы пороков развития обязательного учета (21 форма) для двух форм ВПР - расщелины губы с или без расщелины неба и гипоспадии - зафиксированы статистически значимые различия по частоте между всеми исследуемыми группами (табл. 3). При этом наибольшие значения частот этих форм ВПР установлены у новорожденных детей г. Абакана, а наименьшие – у новорожденных г. Горно-Алтайска. Частота синдрома Дауна и множественных ВПР в этой возрастной группе в г. Горно-Алтайске также ниже, чем в г. Томске ($p < 0,05$). У новорожденных детей г. Томска отмечена более низкая частота диафрагмальной грыжи и омфалоцеле, чем в городах Абакан и Горно-Алтайск. Частота агенезии (дисгенезии) почек и атрезии ануса в г. Томске превышает таковую у новорожденных г. Абакана. Врожденная гидроцефалия и микроотия (анотия) у новорожденных в г. Горно-Алтайске встречались чаще, чем в городах Томск и Абакан. Все установленные различия являются статистически значимыми (табл. 3). В целом, суммарная частота 21 формы ВПР у новорожденных детей г. Томска и Абакана находится на одном уровне (9,255 и 8,579%, соответственно), а ее показатель в популяции г. Горно-Алтайска был статистически значимо ниже - 5,767%. Сопоставление средних частот этой группы ВПР у новорожденных трех сибирских регионов показало их хорошее соответствие с показателями частоты по данным Российского регистра и регистра EUROCAT (Демикова Н.С., Кобринский Б.А., 2011).

На категоризированной диаграмме (рис. 3Б) значения частоты ВПР обязательного учета трех исследуемых групп новорожденных относительно дискриминантных осей расположены также достаточно изолированно, скопление точек для разных городов не перекрываются друг с другом ($p < 0,0005$). Очевидно, что регистрация этой группы ВПР у новорожденных детей дает возможность оценить уровень различий между популяциями.

При сравнении диаграмм расположения частот полного спектра и 21 формы ВПР относительно дискриминантных осей, визуальную степень выраженности различий между обследуемыми группами несколько больше для группы пороков развития обязательного учета, чем для полного спектра ВПР (рис. 3А, 3Б).

Значения расстояний Махаланобиса, вычисленные для частот 21 формы ВПР, также как и для полного спектра ВПР, показывают удаленность всех трех исследуемых популяций друг от друга (табл. 2). Однако, в отличие от полного спектра, по частотам 21 формы ВПР изученные этно-территориальные группы примерно равноудалены друг от друга: значения расстояний Махаланобиса более близки и варьируют от 16,09 (между городами Томск и Горно-Алтайск) до 19,27 (между городами Томск и Абакан).

Таблица 3

Средняя частота пороков развития обязательного учета у новорожденных детей в городских популяциях Сибири (1986-2001 г.г.)

№	Нозологическая форма	Частота 1:1000		
		г. Томск	г. Абакан	г. Горно-Алтайск
1.	Анэнцефалия	0,254±0,068	0,133±0,087	0,113±0,079
2.	Спинномозговая грыжа	0,582±0,086	0,678±0,109	0,812±0,209
3.	Энцефалоцеле	0,117±0,048	0,050±0,035	0,000±0,000 p₃<0,05
4.	Врожденная гидроцефалия	0,724±0,090	1,081±0,252 p₂<0,05	0,334±0,155 p₃<0,05
5.	Микроотия (анотия)	0,094±0,044	0,072±0,056 p₂<0,05	0,366±0,118 p₃<0,05
6.	Расщелина неба	0,327±0,045	0,549±0,150	0,424±0,160
7.	Расщелина губы с или без расщелины неба	0,312±0,046 p₁<0,05	0,676±0,105 p₂<0,0002	0,118±0,081 p₃<0,05
8.	Транспозиция крупных сосудов	0,169±0,051	0,099±0,045 p₂<0,05	0,000±0,000 p₃<0,01
9.	Гипоплазия левого сердца	0,085±0,032 p₁<0,05	0,000±0,000	0,000±0,000 p₃<0,05
10.	Атрезия пищевода	0,235±0,068	0,190±0,066	0,217±0,098
11.	Атрезия ануса	0,176±0,065 p₁<0,05	0,027±0,027	0,147±0,081
12.	Агенезия или дисгенезия почек	0,328±0,067 p₁<0,001	0,051±0,035	0,224±0,100
13.	Гипоспадия	1,248±0,187 p₁<0,01	2,961±0,473 p₂<0,0001	0,403±0,184 p₃<0,01
14.	Эписпадия	0	0	0
15.	Экстрофия мочевого пузыря	0,007±0,007	0,030±0,030	0
16.	Редукционные пороки конечностей	0,158±0,041	0,366±0,117	0,339±0,162
17.	Диафрагмальная грыжа	0,287±0,047 p₁<0,000001	0,000±0,000	0,043±0,043 p₃<0,001
18.	Омфалоцеле	0,400±0,094 p₁<0,05	0,137±0,054	0,146±0,080 p₃<0,05
19.	Гастрошизис	0,063±0,030	0,089±0,048	0,144±0,079
20.	Синдром Дауна	1,610±0,154	1,390±0,177	0,953±0,204 p₃<0,05
21.	Множественные ВПР	2,080±0,361	2,112±0,490	0,985±0,261 p₃<0,05
Суммарная частота 21 формы ВПР		9,255 ± 0,561	8,579±0,920 p₂<0,05	5,767 ± 0,752 p₃<0,001

Зависимость оценок частоты и спектра врожденных пороков развития от метода регистрации и периода наблюдения. Изучение изменения показателей частоты полного спектра и 21 формы ВПР у новорожденных детей г. Томска в 1979-1998 г.г. (первый период) и 1999-2011 г.г. (второй период) позволило условно выделить четыре группы пороков развития, которые отличались по направленности динамики (табл. 4).

Таблица 4

Группировка ВПР в зависимости от направленности динамики их частот в периоды 1979-1998 г.г. и 1999-2011 г.г.

Группа	Годы (период)	Характер динамики ВПР	Врожденные пороки развития	
			«21 форма»	«Полный спектр»
I	1979-1998 (1-ый) 1999-2011 (2-ой)	нет тенденций снижение	Анэнцефалия Спинномозговая грыжа Редукционные пороки конечностей Синдром Дауна	Пороки последа
II	1979-1998 (1-ый) 1999-2011 (2-ой)	снижение снижение	Расщелины губы с или без расщелины неба МВПР	Пороки ЦНС
III	1979-1998 (1-ый) 1999-2011 (2-ой)	увеличение нет тенденций	Агенезия и дисгенезия почек	Пороки: - ССС - кожи и ее придатков
IV	1979-1998 (1-ый) 1999-2011 (2-ой)	увеличение снижение	Энцефалоцеле Гипоплазия левых отделов сердца Транспозиция магистральных сосудов Гипоспадия Диафрагмальная грыжа Гастрошизис	Пороки: - лица и шеи - костно-мышечной системы; - мочевой системы - дыхательной системы

К *первой* группе были отнесены ВПР, частота которых не обнаруживает какой-либо заметной тенденции в первый период и значительно уменьшается во второй, (например, синдром Дауна – рис. 4А). Пороки развития, показатели частоты которых уменьшаются и в первый, и во второй период, составили *вторую* группу (например, МВПР – рис. 4Б). Для ВПР, которые сформировали *третью* группу, наблюдается увеличение частоты в первый период, во втором периоде изменений не отмечается (например, пороки ССС – рис. 5А).

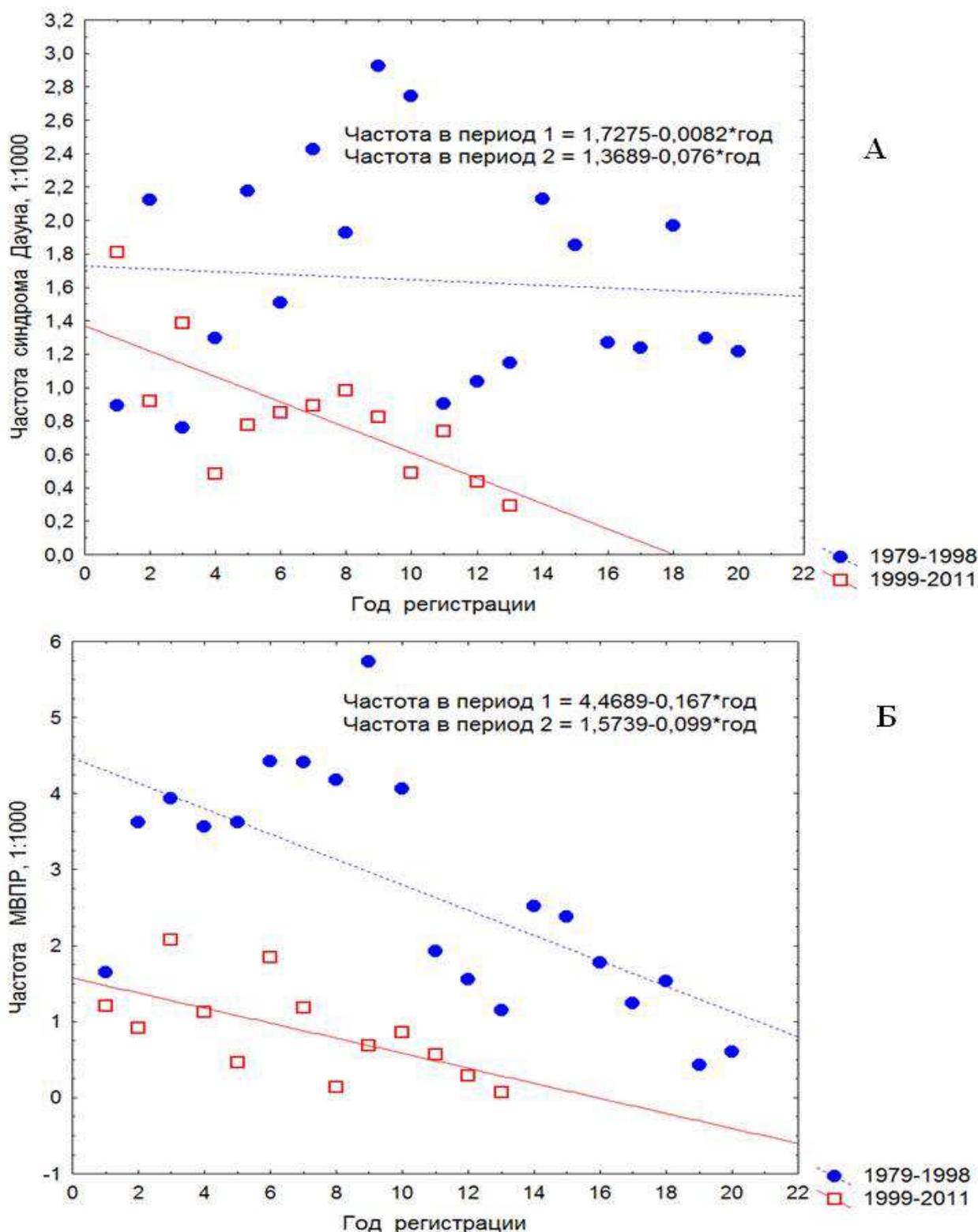


Рис. 4. Изменение показателей частоты синдрома Дауна (А) и МВПР (Б) у новорожденных детей г. Томска в 1979-1998 г.г. и 1999-2011 г.г. (здесь и на рис. 5 на графиках представлены регрессионные уравнения, угловые коэффициенты которых характеризуют усредненный линейный тренд динамики частоты ВПР). По оси Y откладывались частоты конкретного ВПР, а по оси X – шкала времени. Нулевая точка соответствует началу периода наблюдения; число лет наблюдения для первого периода составило – от 0 до 20 (1979-1998 г.г.), для второго – от 0 до 13 (1999-2011 г.г.).

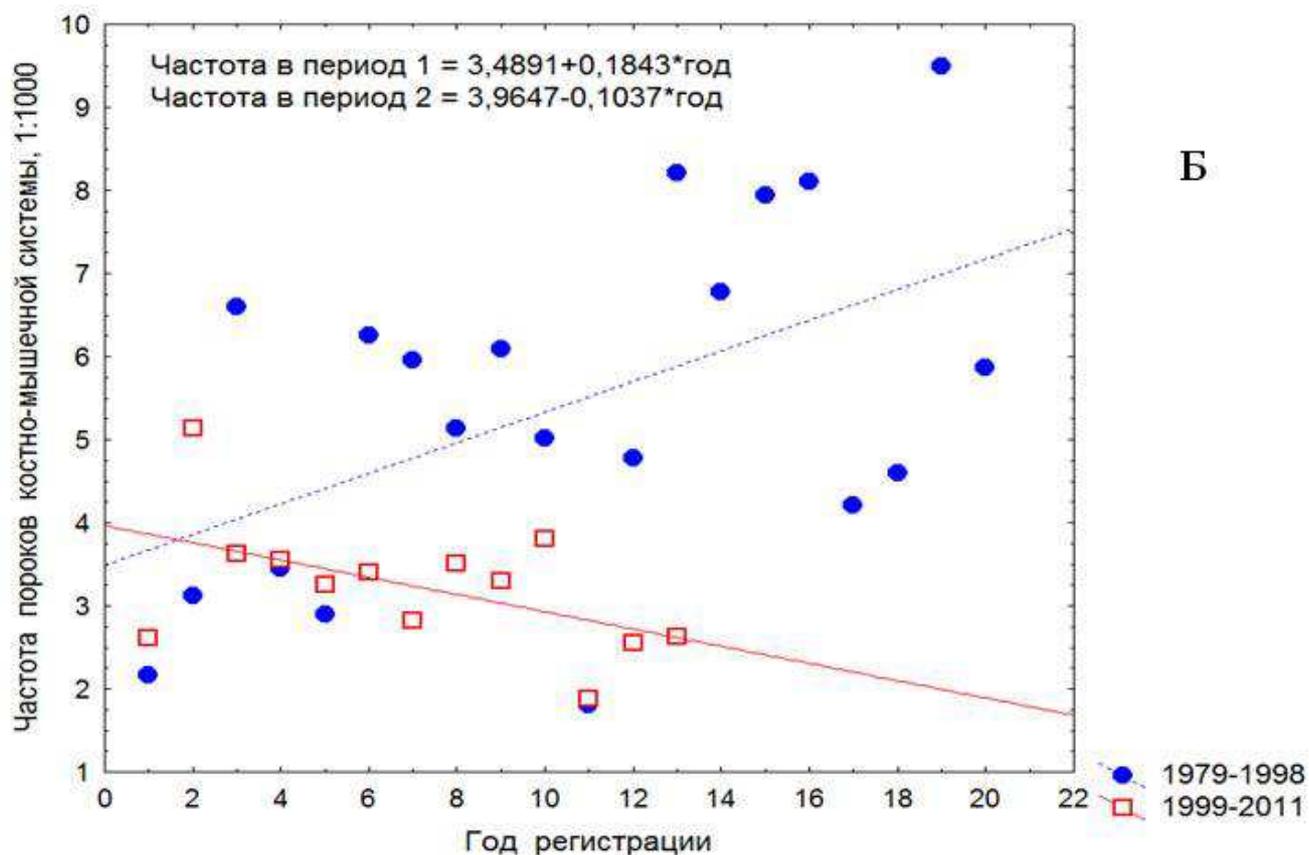
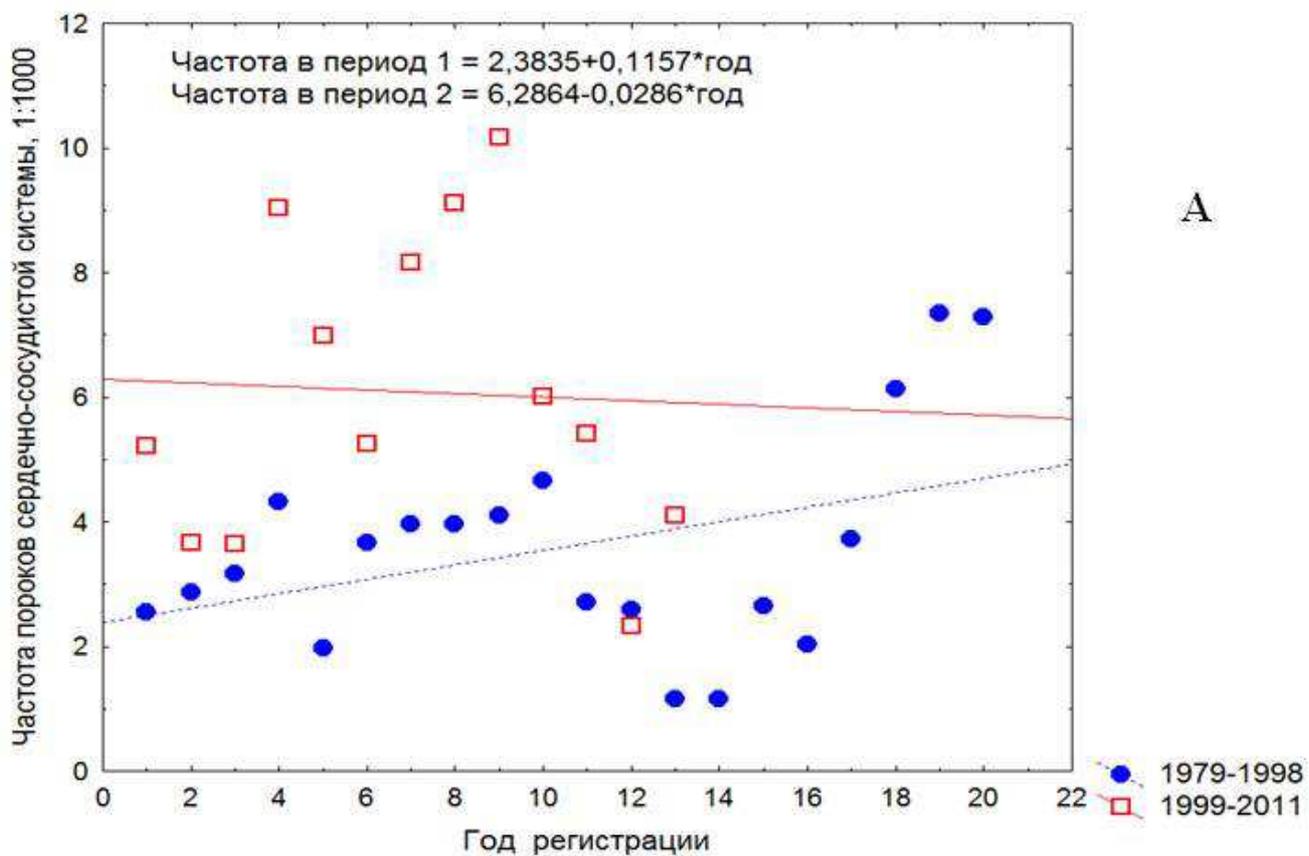


Рис. 5. Изменение показателей частоты пороков ССС (А) и костно-мышечной системы (Б) у новорожденных детей г. Томска в 1979-1998 г.г. и 1999-2011 г.г..

Четвертая группа ВПР характеризуется противоположными трендами динамики в два исследуемых периода: увеличение в первый и уменьшение – во второй (например, пороки костно-мышечной системы – рис. 5Б).

Несмотря на разнонаправленные тенденции динамики частот в оба анализируемых периода существенной части ВПР, изменения их частоты в значительной мере определяются влиянием мероприятий **пренатальной диагностики**. Эти ВПР составили первую и вторую группы (табл. 4, рис. 4А, 4Б). Неодинаковые **возможности диагностики** врожденной патологии в разные годы наблюдения также могут быть причиной увеличения частоты регистрации – по результатам настоящего исследования эти ВПР вошли в состав третьей группы – агенезия (дисгенезия) почек, пороки ССС (табл. 4). Так, частота ВПР ССС увеличивается в первый период (рис. 5А), достигает определенного показателя и на протяжении второго периода остается примерно на одном уровне. Опубликованы данные, что развитие методов диагностики пороков ССС приводит к увеличению их регистрации (Marelli A.J. et al., 2007; Van der Linde D. et al., 2011). Улучшение диагностики, и, как следствие, выявляемости в более раннем возрасте, приводит к увеличению частоты агенезии и дисгенезии почек, которые отнесены к порокам развития обязательного учета (табл. 4).

Не менее значительным фактором, оказывающим влияние на изменения частоты ВПР, является изменение **подхода к их регистрации**. Повышение интереса к проблеме ВПР, более ответственный подход медицинских работников к их учету в значительной мере обусловлен мерами организационного характера, связанными с началом работы системы мониторинга ВПР на территории Российской Федерации (в соответствии с приказом Министерства здравоохранения России от 10.09.1998 г. №268 «О мониторинге врожденных пороков развития у детей»). С 1999 года в регионах Российской Федерации проводится обязательный учет 21 формы ВПР, с этого времени стали чаще регистрироваться также и те ВПР, которые не относятся к группе мониторируемых (ВПР кожи и ее придатков). При этом не исключено, что выраженное снижение показателей частоты некоторых ВПР костно-мышечной системы (рис. 5Б) в течение второго периода наблюдения также может объясняться эффектом синдрома «внимания» врачей и результатом проведения осмотров узкими специалистами (хирургами, ортопедами) (Чухраева И.Ю., 2011). Проведение на территории Российской Федерации мониторинга пороков развития обязательного учета (21 форма) могло оказать существенное влияние на выявляемость и других форм ВПР, не входящих в этот перечень. Изменения частоты отдельных форм ВПР могут быть связаны не только с развитием диагностических методов их выявления, проведением мероприятий пренатальной диагностики и возможными «истинными» изменениями, но и с использованием

нового организационного подхода к регистрации ВПР. Если на протяжении периода наблюдения был изменен метод сбора данных, некоторые исследователи считают невозможным сравнение показателей частот ВПР (Fornoff J.E. et al., 2005). Стандартизация методов учета пороков развития даст возможность свести отличия по частоте, связанной с ошибкой регистрации, к минимуму. Это является важным, так как приближение к реальным оценкам показателей распространенности ВПР в популяции позволит более качественно разрабатывать программы профилактики ВПР различного уровня и применять эффективные регионально ориентированные алгоритмы наблюдения за пациентами.

Возраст обследуемых групп и распространенность врожденных пороков развития. Анализ зависимости уровня частоты пороков развития ССС от возраста обследуемых когорт проведен в двух группах: у новорожденных и у детей 1 года жизни. На протяжении 8-летнего периода (1999-2006 г.г.) в г. Томске наблюдались статистически значимые отличия по частоте пороков развития ССС: у новорожденных детей - 6,53 ‰, у детей в возрасте 1 года - 9,21‰ ($p \leq 0,05$). В течение изученного временного периода отмечается большой диапазон колебаний общей частоты ВПС в отдельные годы в обеих возрастных группах и статистически значимый рост этого показателя у детей в возрасте 1 года ($p \leq 0,05$) (рис. 6). Частота пороков развития ССС у детей в возрасте 1 года г. Томска (9,21‰) была выше, чем в Великобритании (5,6‰) и в Московской области (8,42‰) (Wren C. et al., 2000; Жученко Л.А. с соавт., 2008).

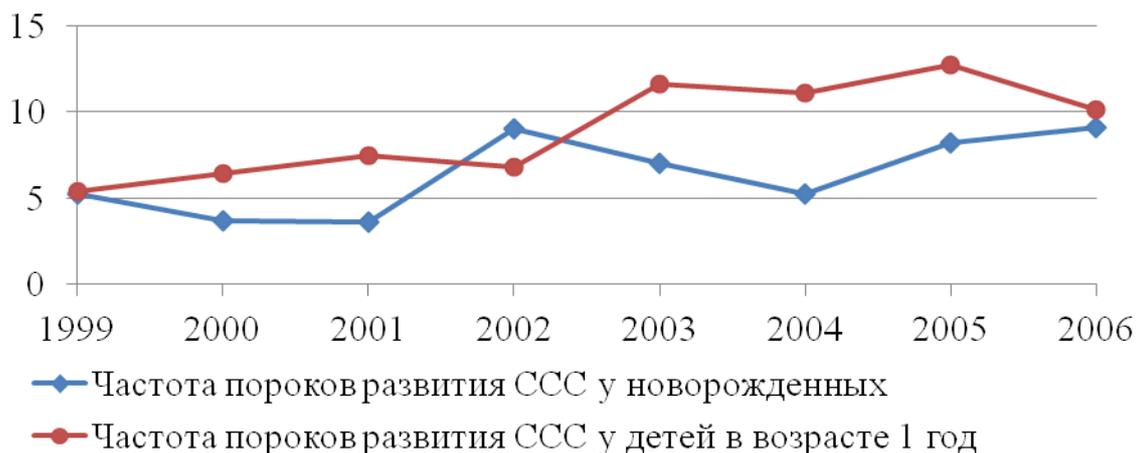


Рис. 6. Частота пороков развития ССС (1:1000) у новорожденных и детей в возрасте 1 года в г. Томске (1999-2006 г.г.).

У детей в возрасте 1 года среди всех ВПС самыми частыми были дефекты межпредсердной (ДМПП) и межжелудочковой (ДМЖП) перегородок и открытый артериальный проток (ОАП) – 4,0, 2,56 и 0,49‰, соответственно. Вариации в структуре ВПС отмечаются в разных возрастных группах обследуемых и в разные временные периоды наблюдения в других популяциях (Bahadur K.C. et al., 2003;

Saxena A., 2005; Marelli A.J. et al., 2007; Van der Linde D., et al., 2011). Показано, что у детей в старшем возрасте чаще регистрируют изолированные и потенциально коррективируемые аномалии (ДМПП, ДМЖП, ОАП), чем в периоде новорожденности. Установлена статистически значимая положительная зависимость между увеличением частоты нескольких форм ВПС и годом исследования: ДМЖП ($r=0,78$, $p<0,05$) и ДМПП ($r=0,97$, $p<0,0001$) (рис. 7). Для остальных форм ВПС, которые встречаются с меньшей частотой, подобной тенденции не отмечалось.

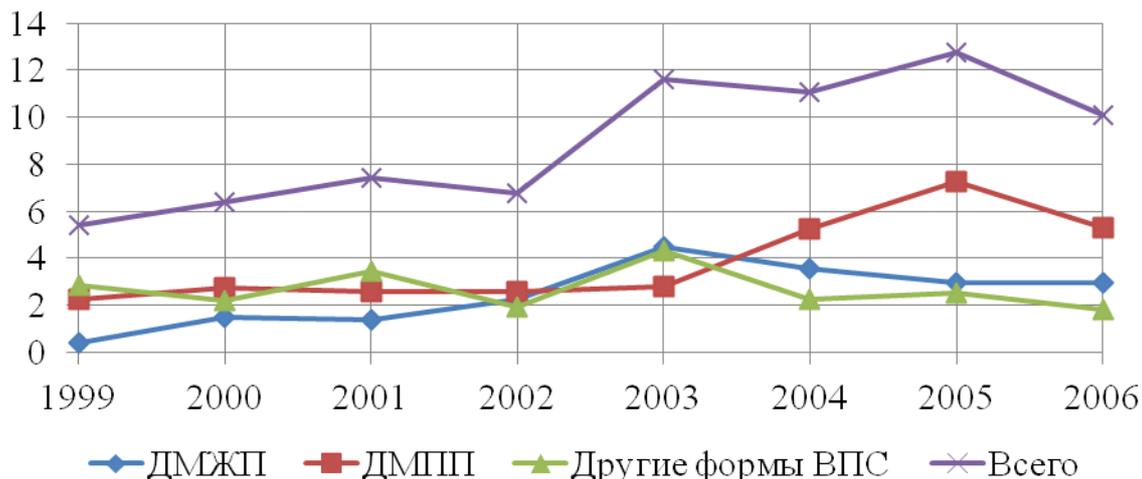


Рис. 7. Динамика частоты (1:1000) отдельных форм ВПС у детей в возрасте 1 года в г. Томске (1999-2006 г.г.).

На протяжении всего периода исследования (1999-2006 г.г.) отмечен рост общего показателя частоты ВПС у детей в возрасте 1 год, в основном, за счет двух форм: ДМЖП и ДМПП. Результаты по оценке частоты и динамики ВПС согласуются с данными, полученными в других регионах (Begi H. et al., 2003; Symbon T. et al., 2006; Жученко Л.А. с соавт., 2006; Dolk H., et al., 2011). Изучение этиологии, разработка профилактических мероприятий, планирование и организация медицинской помощи пациентам с этой патологией возможны на основе точных сведений о распространенности ВПС в регионах. Учет ВПС в разных возрастных группах позволяет уточнить показатели распространенности на популяционном уровне.

2. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ГЕНЕТИКО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ, НАПРАВЛЕННЫХ НА УМЕНЬШЕНИЕ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ В ПОПУЛЯЦИИ

Динамика пороков развития обязательного учета по данным эпидемиологического мониторинга врожденных пороков развития в

Томской области. Установлено уменьшение суммарной частоты ВПР обязательного учета среди новорожденных в течение 13-летнего периода (1999-2011 г.г.) (табл. 5). Отмечалось статистически значимое снижение ($p < 0,05$) частоты спинномозговой грыжи ($r = -0,60$), транспозиции крупных сосудов ($r = -0,67$), гипоспадии ($r = -0,95$), диафрагмальной грыжи ($r = -0,74$), гастрошизиса ($r = -0,58$), синдрома Дауна ($r = -0,73$) и МВПР ($r = -0,63$). Значительнее всего уменьшалась частота гипоспадии, ее показатели по данным публикаций значительно варьируют: от 0,2 до 3,97 на 1000 живорожденных (EUROCAT Working Group, 1997; Nassar N. et al., 2007; Huisma F. et al., 2013). Одной из главных причин повышенного уровня частоты гипоспадии считают ошибку регистрации (Pierik F.H. et al., 2002; Mavrogenis S., Czeizel A.E., 2013), что, вероятно, и имело место в первые годы мониторинга ВПР в г. Томске. Все остальные формы - спинномозговая грыжа, транспозиция крупных сосудов, диафрагмальная грыжа, гастрошизис, синдром Дауна, МВПР - могут быть диагностированы в пренатальном периоде у плода и возможно прерывание такой беременности (Доброскокова Н.Ф. с соавт., 2010; Boyd P.A. et al., 2011; Lelong N. et al., 2012; Андреева Е.Н., 2013). Наблюдаемая тенденция к уменьшению частоты указанных ВПР у новорожденных, вероятнее всего, обусловлена эффективностью мероприятий пренатальной диагностики.

Для большинства пороков развития в группе Пл-ВПР за период времени с 1999 по 2011 гг. не обнаружено изменений в динамике их частоты. В группе Пл-ВПР отмечено увеличение частоты гипоплазии левого сердца ($r = 0,68$) и синдрома Дауна ($r = -0,62$), в то время как у новорожденных детей частота синдрома Дауна значимо уменьшилась. Результаты исследования показали, что пренатальное выявление ВПР и последующее прерывание беременности является основным фактором, который обусловил наблюдаемые изменения. Полученные результаты соответствуют данным других работ (Šípek A. et al., 2013). Уменьшение частоты анэнцефалии зафиксировано как в группе Пл-ВПР ($r = -0,71$), так и у новорожденных ($r = -0,41$). В то же время показатель частоты другого порока развития ЦНС - энцефалоцеле - в группе Пл-ВПР обнаруживает тенденцию к увеличению ($r = 0,51$), а у новорожденных остается на одном уровне. Значительная часть ВПР ЦНС диагностируются у плода уже в пренатальном периоде и, как правило, беременность таким плодом не пролонгируется. Приведенные данные указывают на разнонаправленное изменение частоты анэнцефалии и энцефалоцеле только в группе Пл-ВПР. Можно сделать вывод, что речь идет об изменении спектра пороков развития ЦНС на популяционном уровне. Возможно, уменьшение частоты этих ВПР стало результатом первичной профилактики, в частности, прием фолиевой кислоты женщинами, планирующими беременность и беременными женщинами в течение первого триместра.

Таблица 5

Средняя частота пороков развития обязательного учета в Томской области за период 1999-2011 г.г.

№	Нозологическая форма	Новорожденные дети		Плоды с ВПР (Пл-ВПР)	
		Частота ^α 1:1000	r*	Частота ^α 1:1000	r*
1.	Анэнцефалия	0,04±0,03	- 0,41	0,56±0,14	- 0,71 *
2.	Спинномозговая грыжа	0,34±0,11	- 0,60 *	0,44±0,08	- 0,14
3.	Энцефалоцеле	0,03±0,02	- 0,31	0,05±0,02	0,51
4.	Врожденная гидроцефалия	0,53±0,09	- 0,12	0,31±0,11	- 0,15
5.	Микротия (анотия)	0,07±0,03	- 0,13	-	-
6.	Расщелина неба	0,28±0,06	- 0,31	-	-
7.	Расщелина губы с или без расщелины неба	0,39±0,07	- 0,35	0,22±0,05	0,40
8.	Транспозиция крупных сосудов	0,13±0,05	- 0,67 *	0,01±0,01	0,31
9.	Гипоплазия левого сердца	0,07±0,03	- 0,30	0,02±0,01	0,68 *
10.	Атрезия пищевода	0,23±0,06	- 0,08	-	-
11.	Атрезия ануса	0,14±0,03	0,24	-	-
12.	Агенезия или дисгенезия почек	0,22±0,07	- 0,40	0,28±0,05	0,02
13.	Гипоспадия	1,41±0,18	- 0,95 *	-	-
14.	Эписпадия	0,01±0,01	- 0,23	-	-
15.	Экстрофия мочевого пузыря	0,02±0,02	0,06	-	-
16.	Редукционные пороки конечностей	0,17±0,05	- 0,45	0,06±0,03	- 0,09
17.	Диафрагмальная грыжа	0,15±0,05	- 0,74 *	0,07±0,03	0,47
18.	Омфалоцеле	0,06±0,03	- 0,51	0,07±0,03	0,05
19.	Гастрошизис	0,16±0,05	- 0,58 *	0,20±0,05	0,01
20.	Синдром Дауна	0,84±0,11	- 0,73 *	0,27±0,07	0,62 *
21.	Множественные ВПР	0,88±0,17	- 0,63 *	0,76±0,12	- 0,09
Суммарная частота ВПР		6,16±0,68	- 0,94 *	3,32±0,42	- 0,10

Примечание: α – приведена средняя частота ± стандартная ошибка среднего; * - коэффициент корреляции r, оценивает изменения частоты в течение анализируемого периода 13 лет, знаком * отмечены статистически значимые корреляции при $p \leq 0,05$; « - » - не зарегистрировано случаев пренатального выявления порока развития.

Такая тенденция отмечается исследователями в разных странах мира (Cortés F. et al., 2012; Szabó N. et al., 2013).

Эффективность мероприятий пренатальной диагностики и их влияние на распространенность врожденных пороков развития у новорожденных. Эффективность пренатального выявления ВПР из группы обязательного учета (с последующей их элиминацией) в течение 13-летнего периода постоянно увеличивается: с 5,4% (1999 г.) до 61,4% (2011 г.) (табл. 6). Для некоторых ВПР в последние годы наблюдаемого периода этот показатель достигает 100% (анэнцефалия, спинномозговая грыжа, энцефалоцеле, редукционные пороки развития конечностей, диафрагмальная грыжа, омфалоцеле, гастрошизис). Эффективность пренатальной диагностики по годам для разных ВПР варьирует: для большинства форм этот показатель изменяется в разные годы от 0 до 100%, для анэнцефалии - от 81,9% в 2002 году до 100% в 2011 году. Полученные результаты согласуются с данными регистров ВПР (Camraña H. et al., 2010; Kurinczuk J.J. et al., 2010; Boyd P.A. et al., 2011). Хотя в отдельных регионах Российской Федерации отмечаются более низкие показатели эффективности пренатальной диагностики - 25,% (Гостева Е.О., 2013).

Анализ динамики частоты ВПР обязательного учета проведен в трех группах: у новорожденных, в группах Пл-ВПР и Σ (Н+Пл-ВПР). Зафиксировано уменьшение частоты определенных ВПР как у новорожденных, так и в группе Σ (Н+Пл-ВПР) – анэнцефалии, спинномозговой грыжи, транспозиции крупных сосудов, расщелины губы с или без расщелины неба, редукционных пороков конечностей, диафрагмальной грыжи, гастрошизиса, МВПР.

Частота нескольких ВПР (агенезия и дисгенезия почек, синдром Дауна) в группе Σ (Н+Пл-ВПР) не изменяется, остается на одном уровне, однако мероприятия пренатальной диагностики позволяют значительно снизить их частоту у новорожденных. Так, частота синдрома Дауна (рис. 8) в группе Σ (Н+Пл-ВПР) на протяжении 1999-2011 г.г. остается на одном уровне, при этом у новорожденных частота этой патологии снижается, а в группе Пл-ВПР – увеличивается. При этом частота в группе Σ (Н+Пл-ВПР) наиболее приближена к реальному показателю в популяции.

Уменьшение частоты синдрома Дауна у новорожденных, установленное в настоящем исследовании, является, в том числе, результатом проведения мероприятий вторичной профилактики ВПР - работы выполнения пилотного проекта по пренатальной (дородовой) диагностике нарушений развития плода в Томской области (Nazarenko L.P. et al., 2012). Так, в 2011 году, через год после начала пилотного проекта, отмечена самая низкая частота синдрома Дауна у новорожденных (0,29‰), показатель частоты синдрома в группе Пл-ВПР (0,37‰) превышает таковой среди новорожденных (рис. 8).

Таблица 6

Эффективность пренатального выявления некоторых ВПР из группы пороков развития обязательного учета
(абсолютное количество / %)

№	Нозологическая форма	Годы												
		1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
1.	Анэнцефалия	3/100	8/89,1	6/100	9/81,9	0/-	6/100	4/100	3/100	1/100	2/100	3/100	3/100	0/-
2.	Спинномозговая грыжа	0/0	5/62,6	5/100	4/80,2	2/33,3	2/28,3	3/100	0/0	3/50	5/100	4/67,3	8/100	5/84,1
3.	Энцефалоцеле	0/0	0/-	0/-	0/-	1/100	0/-	0/-	0/-	1/50	0/-	1/100	1/100	2/100
4.	Врожденная гидроцефалия	0/0	1/50	5/55,8	8/57,1	1/50	0/0	0/0	0/0	1/20,3	5/35,5	3/37,9	6/40	1/31,8
5.	Расщелина губы с или без расщелины неба	0/0	0/0	1/19,8	3/37,2	0/0	1/24,6	3/50	2/28,6	2/50	3/100	2/32,7	1/16,3	6/86,3
6.	Транспозиция крупных сосудов	0/0	0/0	0/0	0/0	0/-	0/0	0/-	0/-	0/-	0/-	1/50	0/0	0/0
7.	Гипоплазия левого сердца	0/-	0/-	0/0	0/0	0/0	0/0	0/-	0/-	0/-	0/-	1/100	2/100	1/50
8.	Агенезия или дисгенезия почек	0/0	3/75,3	1/50	3/100	3/74,6	2/100	1/14,4	1/100	0/0	3/50	4/67,3	3/59,5	6/74,6
9.	Редукционные пороки конечностей	0/0	1/24,7	0/-	0/-	0/0	3/60,6	0/-	0/0	0/0	1/100	0/0	0/0	1/100
10.	Диафрагмальная грыжа	0/0	0/0	0/0	2/50	0/0	2/66,7	0/-	0/-	1/100	0/-	0/-	1/31,8	2/100
11.	Омфалоцеле	0/0	0/-	0/0	0/0	0/-	2/100	0/-	0/-	0/-	2/100	2/100	2/68,2	1/100
12.	Гастрошизис	0/0	1/50	2/100	1/25	1/34	3/75,4	0/0	4/80	1/33,3	2/100	1/50	1/100	3/100
13.	Синдром Дауна	0/0	1/16,4	0/0	1/25	3/37,6	0/0	1/14,4	2/22,2	1/14,4	4/50	11/54,9	5/45	5/56,1
14.	Множественные ВПР	0/0	6/54,5	8/39,9	8/53,3	1/25,4	6/31,5	6/42,8	7/87,5	2/28,9	5/41,5	13/65	12/75	5/84,1
	Все формы ВПР	3/5,4	26/39,4	28/34,2	39/46,4	12/21,4	27/32,5	18/29,5	19/32,2	13/24,1	32/45,1	46/50,7	45/51,7	38/61,4

Примечание: % - доля случаев пренатально выявленных и элиминированных плодов с ВПР (Пл-ВПР) от общего числа ВПР (группа $\Sigma(N+Пл-ВПР)$); « - » - не зарегистрировано случаев ВПР среди новорожденных детей и в группе Пл-ВПР.

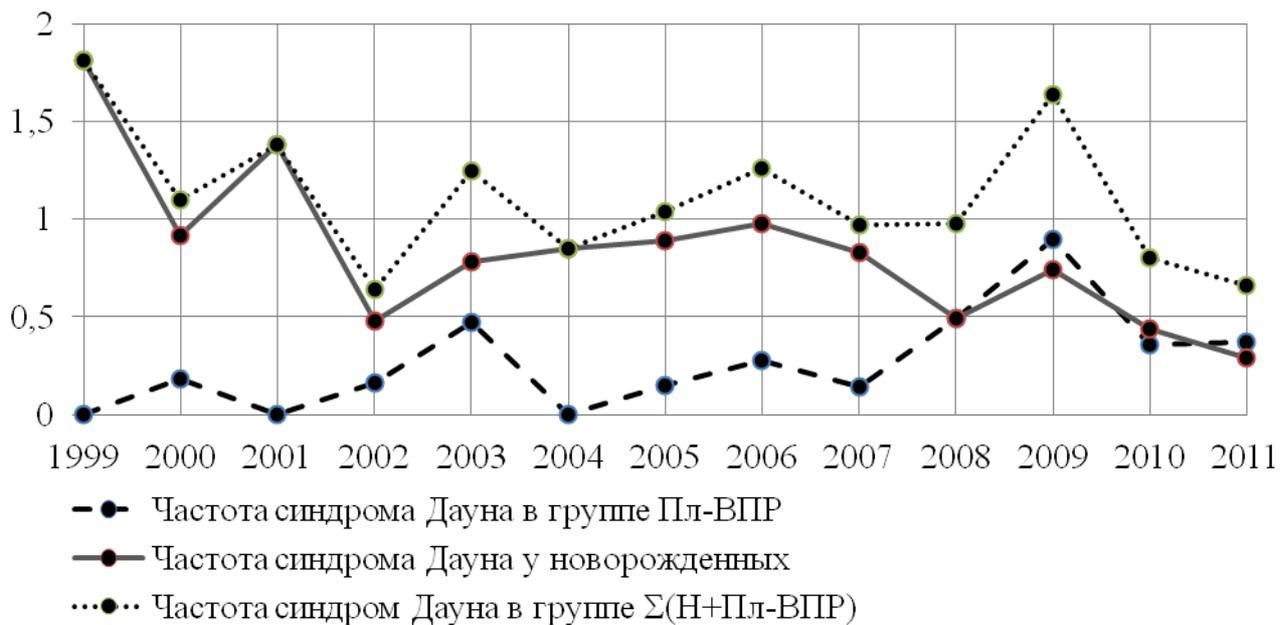


Рис. 8. Динамика частоты синдрома Дауна у новорожденных, в группах Пл-ВПР и $\Sigma(N+Пл-ВПР)$ (1:1000).

Для части ВПР из группы обязательного учета - анэнцефалии, спинномозговой грыжи, транспозиции крупных сосудов, расщелины губы с или без расщелины неба, редукционных пороков конечностей, диафрагмальной грыжи, гастрошизиса, МВПР, синдром Дауна - зафиксировано статистически значимое уменьшение их частоты среди новорожденных, что в итоге приводит к изменению структуры ВПР в этой группе, так как в пренатальном периоде элиминируются тяжелые, приводящие к инвалидности ВПР. Мероприятия пренатальной диагностики позволяют снизить их частоту у новорожденных, и тем самым вносят вклад в уменьшение показателей детской заболеваемости, инвалидности и смертности.

3. МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ И ДИСПАНСЕРИЗАЦИЯ ПАЦИЕНТОВ С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ РАЗВИТИЯ

Генетическая гетерогенность врожденных пороков развития челюстно-лицевой области. Первым необходимым этапом медико-генетического консультирования является правильная диагностика ВПР, установление типа наследования патологического фенотипа и выяснение возможных причин его возникновения. Установленный клинический диагноз классифицируется в соответствии с кодами МКБ-10, которая является общепризнанной кодирующей системой для аномалий развития и применяется большинством регистров ВПР. При использовании кодов МКБ случаи определенных ВПР, несмотря на их клиническую и генетическую гетерогенность, объединяются в одну группу, без

учета их этиологии. Для эпидемиологических исследований возникает необходимость группировать ВПР в соответствии с предполагаемой общностью этиологии для дальнейшего выявления и изучения причин, вызывающих формирование аномалий развития. Классификация, основанная на этиологическом принципе, предложена английскими исследователями (Wellesley D. et al., 2005) и применена в настоящей работе для установления возможных причин развития ВПР челюстно-лицевой области. У 96% пациентов, согласно МКБ-10, был диагноз Q35-Q37 (изолированного ВПР - расщелины губы, расщелины неба, расщелины губы и неба), у 4% - Q87.7 (множественные ВПР) (табл. 9). В результате проведенного анализа у детей с изолированными ВПР были выявлены МВПР, хромосомные нарушения и синдромы. Так, из 50 пациентов с изолированными ВПР (согласно МКБ-10) этот диагноз был подтвержден у 38 человек и они составили группу «I» (изолированные пороки развития).

Таблица 7

Классификация случаев расщелин губы, твердого и мягкого неба (Q35-Q37 и Q87.7 по МКБ-10) по Wellesley D. с соавторами (2005).

МКБ-10	Классификация по Wellesley D. с соавторами (2005)	Число пробандов	Диагноз
Q35-Q37	C	1	46 XX, dup(8)(q12q13)
	T	1	Алкогольная фетопатия
	F	3	-
	S	2	Синдром Ван дер Вуда Церебро-фацио-торакальный синдром
	I	38	-
	M	5	-
Q87.7	C	1	46,X,t(X;13)(Xpter→Xq11?::13p12→13pter; Xqter→Xq11::13p12→13qter)
	M	1	-

Примечание: «-» генетический диагноз не установлен.

Генетические причины ВПР установлены у трех детей: у одного ребенка была диагностирована хромосомная абберация (46 XX, dup(8)(q12q13)) и по классификации он был отнесен в группу «С» (ВПР, обусловленные числовыми и структурными абберациями хромосом). Синдромальная патология выявлена у двух пациентов: синдром Ван дер Вуда (ОМIM119300) и церебро-фацио-торакальный синдром (ОМIM 213980), которые составили группу «S». У трех пациентов установлен семейный характер патологии, эти случаи вошли в группу «F» (семейные нарушения, не обусловленные хромосомными абберациями и доминантными мутациями, возникающими *de novo*). При обследовании у 5

пациентов были выявлены ВПР других систем органов, и им был поставлен диагноз МВПР (группа «М»). К категории ВПР, обусловленных влиянием тератогенов (группа «Т»), была причислена алкогольная фетопатия, диагностированная у одного ребенка. В группе МВПР (Q87.7 согласно МКБ-10) в одном случае была выявлена хромосомная перестройка (46,X,t(X;13)(Xpter→Xq11?:13p12→13pter; Xqter→Xq11::13p12→13qter)), что позволило перенести его в соответствующую группу – «С». Микроделеций и доминантных мутаций, возникающих *de novo*, у пациентов не было обнаружено. Таким образом, в 24% случаев изолированных ВПР был изменен диагноз и у 8% пациентов выявлена генетическая причина формирования порока развития. Все хромосомные aberrации у больных с ВПР челюстно-лицевой области были диагностированы впервые, что говорит об отсутствии своевременного медико-генетического консультирования и обследования пациентов с ВПР и низкой выявляемости генетической патологии. Применение классификаций, основой которых является этиология ВПР, дает возможность выявить причины патологии и облегчает работу врача с семьей пациента при планировании обследования. Использование этой классификации представляет интерес с клинической и научной точки зрения для детального изучения отдельных групп ВПР с целью выявления факторов риска их возникновения.

Оптимизация оказания медико-генетической помощи пациентам с ВПР и система мероприятий, направленных на снижение их распространения. Завершающим этапом генетико-эпидемиологического исследования ВПР являлись разработка алгоритма диспансерного наблюдения для оптимизации оказания медико-генетической помощи пациентам с ВПР и системы мероприятий, направленных на уменьшение распространения ВПР в популяции. *Алгоритм диспансерного наблюдения* представляет собой схему взаимодействия всех специалистов учреждений здравоохранения с медико-генетической службой региона (рис. 9). Отсутствие единого системного подхода к наблюдению больных с ВПР, недостаточное обследование и неточный диагноз могут быть причиной появления повторных случаев патологии в семье, поэтому необходимо наблюдения этой группы пациентов. Центральным звеном в схеме оказания специализированной помощи больным с ВПР является врач-генетик. Сведения обо всех пороках развития, выявленных в процессе мониторинга, аккумулируются в регистре ВПР, и все информационные потоки контролируются врачом-генетиком. Всем больным, у которых были выявлены ВПР, обязательно проведение медико-генетического консультирования и уточнение диагноза. Принципиально важен семейный подход: необходимо обследование членов семьи пациента с последующим формированием групп риска с целью первичной профилактики врожденной патологии.

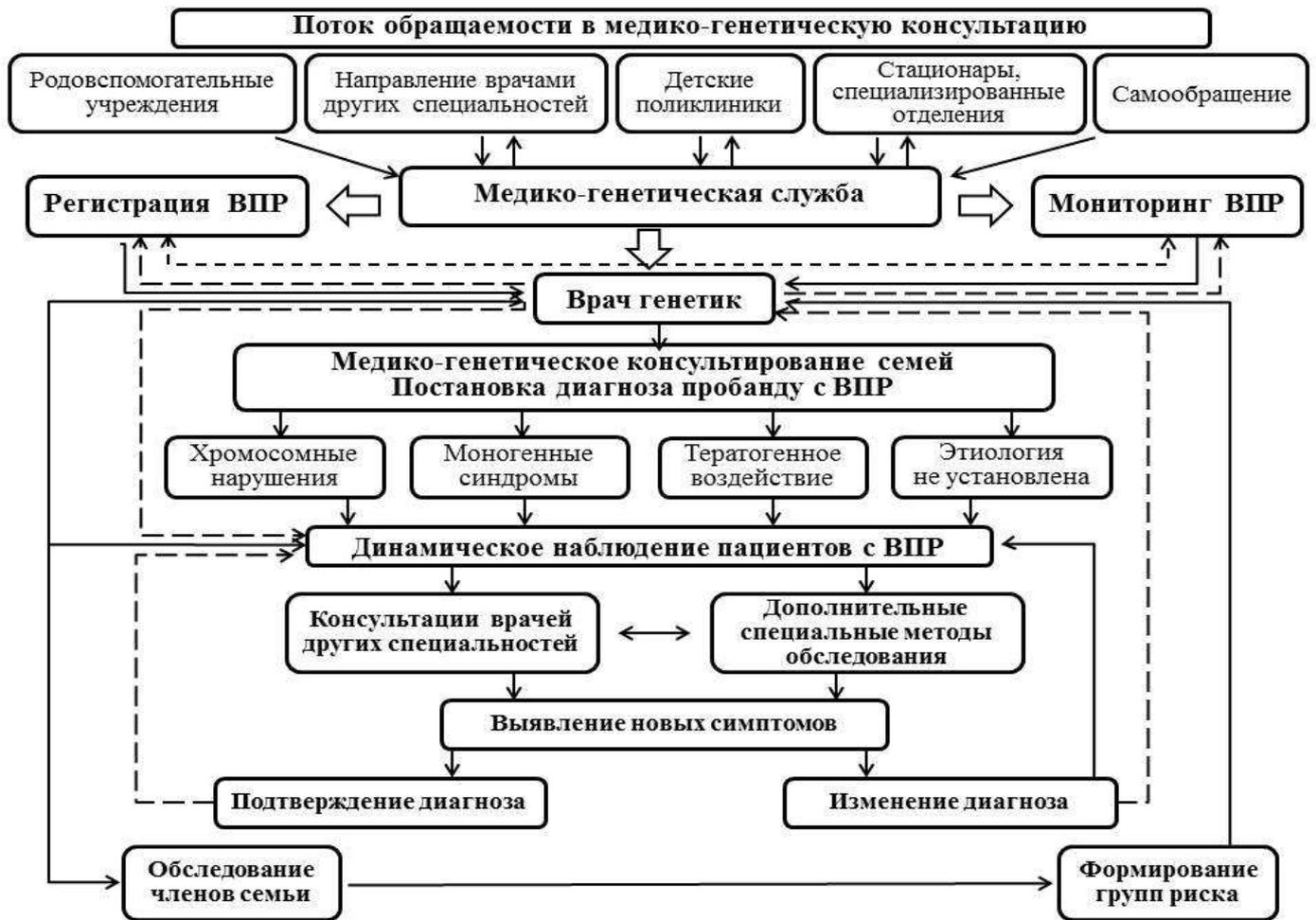


Рис. 9. Алгоритм диспансерного наблюдения пациентов с ВПР (пунктирной линией обозначены повторяющиеся обращения в зависимости от потребности при обследовании).

Учитывая то, что манифестация наследственных синдромов, синдромов ВПР может происходить на протяжении длительного времени - от нескольких месяцев до нескольких лет – важна организация динамического наблюдения за этими группами пациентов. Процесс должен включать регулярное посещение врача-генетика с целью осмотра и возможного появления новых симптомов; назначение дополнительных специальных методов обследования и консультаций врачей-специалистов; проспективное медико-генетическое консультирование. Семьям, в которых были выявлены ВПР у плода пренатально, назначается медико-генетическое консультирование и при наличии показаний - специальные методы диагностики для установления диагноза с последующим наблюдением. Алгоритм представляет собой общую схему, в которую, в зависимости от региональных особенностей распространенности и структуры ВПР, можно вносить дополнения.

Целью разработки системы мероприятий, направленных на уменьшение распространения ВПР в популяции и основным критерием эффективности предложенной модели является уменьшение показателей частоты пороков развития. Система мероприятий должна базироваться на объективной оценке

частоты ВПР, на более корректном понимании причин, приводящих к формированию порока развития, как в конкретных семьях, так и на уровне популяций (рис. 10).

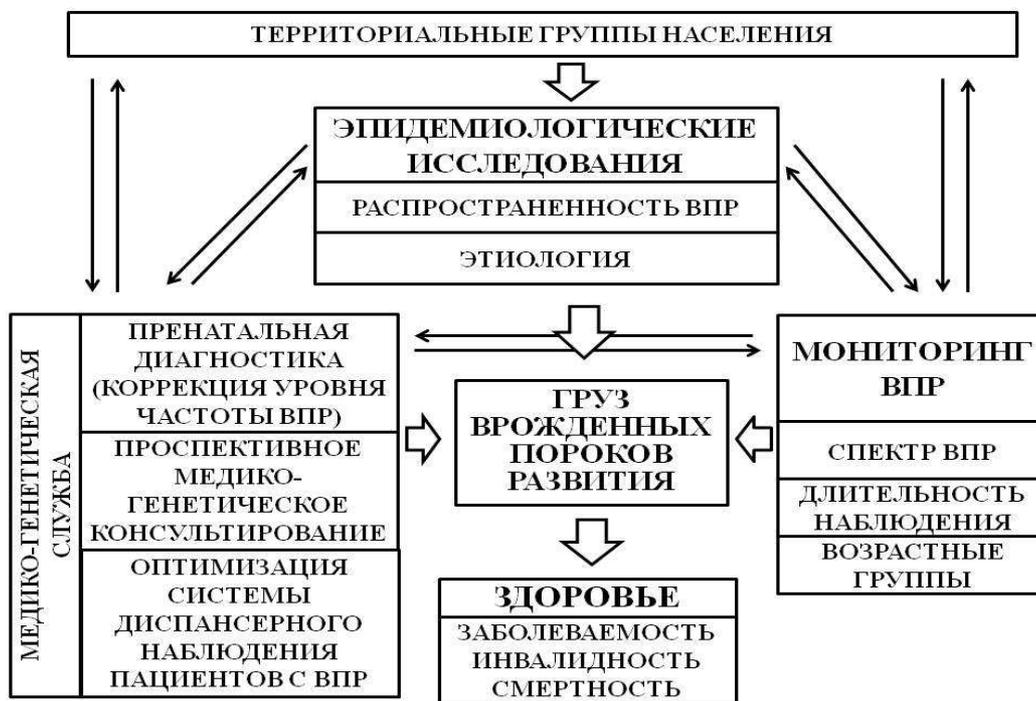


Рис. 10. Система мероприятий, направленных на снижение частоты ВПР.

В связи с этим для оценки распространения ВПР, которые максимально приближены к реальным показателям, необходимы эпидемиологические исследования, направленные на установление частоты пороков развития. Для этого важно учитывать все ВПР: выявленные в пренатальный период и элиминированные вследствие прерывания беременности; зарегистрированные у новорожденных; у детей в старших возрастных группах. Все пациенты с ВПР в обязательном порядке должны пройти медико-генетическое консультирование; специалистами-генетиками должны быть предприняты максимальные усилия для детального описания каждого клинического случая ВПР и постановки диагноза, установления генетических причин с целью разработки тактики ведения семьи. Систематическая работа в этом направлении и реализация перечисленных мероприятий может внести вклад в уменьшение показателей заболеваемости вследствие ВПР, инвалидности, смертности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование имело целью охарактеризовать частоту, спектр, динамику ВПР в сибирских популяциях и провести разработку системы мероприятий, направленных на уменьшение распространения этой значимой

части генетического груза популяции. В ходе исследования установлены статистически значимые различия в структуре и частоте ВПР у новорожденных детей в городских популяциях сибирских регионов – Томской области, Республики Хакасия, Республики Алтай. Сравнительный анализ частот ВПР показал выраженную дифференциацию их показателей у новорожденных детей и эти различия выявляются независимо от спектра учитываемых форм пороков развития. Причины отличий в распространенности могут быть установлены при продолжительном мониторинге ВПР в этно-территориальных группах с использованием унифицированной системы регистрации.

Показано, что наблюдение в разные временные периоды, применение современных методов диагностики врожденной патологии, возраст изучаемых когорт, подход к регистрации пороков развития, мероприятия пренатальной диагностики вносят определенный вклад в оценку частоты ВПР. Пренатальная диагностика и элиминация плодов с ВПР на ранних сроках гестации является фактором, оказывающим корректирующее воздействие на частоту ВПР у новорожденных и для некоторых пороков развития это влияние является достаточно существенным (пороки развития ЦНС, МВПР, синдром Дауна). Результаты настоящей работы показали, что пренатальная диагностика ведет к изменению частоты ВПР, то есть значительной части генетического груза. Включение данных о ВПР у плодов, выявленных в период внутриутробного развития, в оценку распространенности, позволяют уточнить величину «реального» груза ВПР в популяции и оценить величину и структуру коррекции частоты ВПР вследствие проведения мероприятий пренатальной диагностики.

Проведение эпидемиологических исследований в разных территориальных группах для оценки распространенности и изучения этиологии ВПР, мониторинг пороков развития с регистрацией более широкого спектра ВПР в разных возрастных группах, в том числе и у плодов в пренатальном периоде, дают возможность уточнить величину груза ВПР. Долговременное наблюдение позволяет установить особенности распространения ВПР в регионах и разрабатывать профилактические программы, имеющие региональную направленность. Оптимизация системы диспансерного наблюдения пациентов с ВПР, проведение проспективного медико-генетического консультирования также имеет значение в профилактике врожденной патологии. Уменьшение частоты ВПР вследствие последовательной реализации вышеописанных мероприятий окажет влияние на уровень здоровья населения, которое характеризуют, в том числе, показатели заболеваемости вследствие врожденных аномалий, детской инвалидности, смертности. Результаты настоящего исследования являются основой для дальнейшего углубленного исследования распространения и

динамики ВПР, механизмов их формирования и поиска путей снижения их груза в популяции.

ВЫВОДЫ

1. На основе генетико-эпидемиологического исследования определены частоты врожденных пороков развития у новорожденных детей городских популяций Томской области (г. Томск), Республик Хакасия (г. Абакан) и Алтай (г. Горно-Алтайск) при использовании двух систем их регистрации: 1) всех форм врожденных пороков развития; 2) 21 формы, согласно требованиям эпидемиологического мониторинга ВПР и в соответствии с рекомендациями Европейского регистра «EUROCAT»: в обоих случаях полученные величины частот находятся в пределах средних значений для Российской Федерации и европейских стран. Суммарная частота полного спектра ВПР и пороков развития обязательного учета составляет в г. Томске - $24,239 \pm 1,373\%$ и $9,255 \pm 0,561\%$, соответственно, в г. Абакане - $27,231 \pm 2,037\%$ и $8,579 \pm 0,92\%$, в г. Горно-Алтайске - $17,65 \pm 1,685\%$ и $5,767 \pm 0,752\%$.
2. Сравнительный анализ частот отдельных форм и групп ВПР показал выраженную дифференциацию этих показателей у новорожденных детей в Томской области (г. Томск), Республиках Хакасия (г. Абакан) и Алтай (г. Горно-Алтайск). Наибольший вклад в различия по частоте полного спектра ВПР между изученными популяциями вносят пороки развития половых органов ($p=0,000001$), мочевой системы ($p=0,01$), кожи и придатков ($p=0,001$); из пороков развития обязательного учета - расщелина губы с или без расщелины неба ($p=0,05$), гипоспадия ($p=0,01$), диафрагмальная грыжа ($p=0,001$) и микроотия ($p=0,05$).
3. Зарегистрирована разнонаправленная динамика частоты врожденных пороков развития в обследованных этно-территориальных группах. Показано, что проведение мероприятий пренатальной диагностики, применение современных диагностических методов выявления пороков развития, изменения подходов к регистрации и учет в разные онтогенетические периоды оказывают влияние на оценки распространенности ВПР в популяции.
4. Частота регистрации пороков развития сердечно-сосудистой системы у новорожденных детей в Томской области с 1999 по 2006 год составила $6,53\%$, у детей в возрасте 1 года - $9,21\%$; у новорожденных и у детей 1 года наблюдается увеличение показателей частоты ВПС в течение наблюдаемого периода ($p<0,05$). В группе детей в возрасте 1 года рост общей частоты ВПС обусловлен увеличением показателей частоты двух форм: дефектов межжелудочковой перегородки с $0,41$ до $2,56\%$ ($p<0,05$) и дефектов

межпредсердной перегородки с 2,25 до 4‰ ($p < 0,0001$), что является следствием улучшения диагностики пороков развития сердечно-сосудистой системы.

5. Мероприятия пренатальной диагностики оказывают значительное влияние на показатели частоты ВПР у новорожденных детей. Суммарная частота пороков развития обязательного учета у новорожденных Томской области в период 1999-2011 г.г. составляет $6,16 \pm 0,68\%$, суммарная частота этой группы пороков развития у плодов с ВПР (выявленных в пренатальном периоде с последующим прерыванием этой беременности) – $3,32 \pm 0,42\%$. Установлено, что среди новорожденных детей в Томской области в период с 1999 по 2011 год статистически значимо ($p < 0,05$) снизилась общая частота пороков развития обязательного учета ($r = -0,94$) за счет уменьшения частоты спинномозговой грыжи ($r = -0,60$), транспозиции крупных сосудов ($r = -0,67$), гипоспадии ($r = -0,95$), диафрагмальной грыжи ($r = -0,74$), гастрошизиса ($r = -0,58$), синдрома Дауна ($r = -0,73$) и множественных ВПР ($r = -0,63$). В группе плодов с ВПР (выявленных в пренатальном периоде с последующим прерыванием этой беременности) зафиксировано уменьшение частоты анэнцефалии ($r = -0,71$) и повышение частоты гипоплазии левого сердца ($r = 0,68$) и синдрома Дауна ($r = -0,62$).
6. Установлено, что повысилась эффективность пренатального выявления пороков развития группы обязательного учета в Томской области: с 5,4% в 1999 году до 61,4% по 2011 году. Показано, что общая частота синдрома Дауна (в группе новорожденных и плодов с ВПР) в течение 13-летнего периода находится на одном уровне, снижение частоты синдрома у новорожденных обусловлено увеличением количества случаев синдрома Дауна, выявленных в пренатальном периоде, с последующей их элиминацией вследствие прерывания беременности.
7. Использование этиологического принципа классификации пороков развития является эффективным для медико-генетического обследования и установления диагноза, что является важным для определения тактики ведения пациентов с ВПР и проспективного медико-генетического консультирования.
8. Основой оптимизации медико-генетической помощи пациентам с ВПР и их семьям является своевременное медико-генетическое консультирование, длительное динамическое наблюдение и мониторинг максимально широкого спектра ВПР в популяции.
9. Для совершенствования системы мониторинга и снижения частоты ВПР у новорожденных детей, уменьшения генетического груза ВПР в популяции важен объективный учет пороков развития. На его оценку у новорожденных

детей оказывают влияние такие показатели, как: эффективность мероприятий пренатальной диагностики, применение современных методов диагностики ВПР, наблюдение в разные возрастные периоды за пациентами с пороками развития (в том числе в пренатальном периоде), оптимизация системы диспансерного наблюдения пациентов с ВПР и их семей.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ РАБОТЫ

Статьи в журналах

1. Крикунова Н.И., Назаренко Л.П., Леонов В.П., Минайчева Л.И., Черных В.Г. Уровень ВПР в Томской популяции и действие гелио-физического фактора // Сибирский медицинский журнал. № 4. 2000. С. 26-31.
2. Крикунова Н.И., Назаренко Л.П., Шапран Н.В., Минайчева Л.И., Черных В.Г. Томский генетический регистр как система наблюдения за динамикой груза наследственной патологии в популяциях Сибири // Медицинская генетика. 2002. Т.1. № 3. С. 141-145.
3. Крикунова Н.И., Минайчева Л.И., Назаренко Л.П., Тадинова В.Н., Нестерова В.В., Фадюшина С.В., Шапран Н.В. Эпидемиология врожденных пороков развития в г. Горно-Алтайске (Республика Алтай) // Генетика. 2004. Т. 40. № 8. С. 932-937.
4. Минайчева Л.И., Назаренко Л.П., Шапран Н.В., Фадюшина С.В., Светлова Н.В., Жураева Г.Т. Мониторинг врожденных пороков развития в Томской области // Здравоохранение РФ. 2005. № 4. С. 47-49.
5. Минайчева Л.И., Назаренко Л.П., Фадюшина С.В., Салюкова О.А. Мониторинг врожденных пороков развития в г. Томске // Медицинская генетика. 2007. Т. 6. № 1. С. 28-31.
6. Минайчева Л.И., Назаренко Л.П., Заева И.Г., Тухватулина Т.А. Мониторинг врожденных пороков развития в Томской области: результаты и проблемы // Здравоохранение Российской Федерации. 2007. № 1. С. 41-43.
7. Минайчева Л.И., Назаренко Л.П., Суханова Н.Н., Казанцева О.М., Фадюшина С.В., Пузырева О.А., Вовк С.Л., Торхова Н.Б., Яковлева Ю.С., Салюкова О.А. Результаты медико-генетического обследования детей с врожденными пороками развития лица // Российский педиатрический журнал. 2007. № 5. С. 21-24.
8. Минайчева Л.И., Тогочакова О.К., Фадюшина С.В., Салюкова О.А., Кокова С.И., Дергунова А.В., Назаренко Л.П., Кожевникова Е.А. Эпидемиологическое изучение врожденных пороков развития у новорожденных в г. Абакане (Республика Хакасия) // Вестник Бурятского государственного университета. 2007. № 8. С. 16-18.

9. Салюкова О.А., Минайчева Л.И., Назаренко Л.П., Тогочакова О.К., Дергунова А. В., Кожевникова Е.А., Фадюшина С.В. Эпидемиология наследственных болезней в Республике Хакасия // Вестник Бурятского государственного университета. 2007. № 8. С. 18-21.
10. Минайчева Л.И., Назаренко Л.П., Заева И.Г., Тухватулина Т.А., Салюкова О.А., Фадюшина С.В. О выполнении целевой программы «Дети Томской области» // Медико-социальная экспертиза и реабилитация. 2008. №4. С. 40-41.
11. Минайчева Л.И., Суханова Н.Н., Назаренко Л.П., Вовк С.Л., Тимошевский В.А., Лебедев И.Н., Кохно Т.С. Случай редкой сбалансированной транслокации между хромосомами X и 13 // Медицинская генетика. 2008. № 5. С. 38-41.
12. Минайчева Л.И., Буйкин С.В., Новоселова Т.Л., Назаренко Л.П., Фадюшина С.В., Салюкова О.А. Распространенность и структура врожденных пороков развития сердечно-сосудистой системы у детей первого года жизни // Российский педиатрический журнал. 2008. № 5. С. 14-18.
13. Минайчева Л.И., Назаренко Л.П., Лебедев И.Н., Кашеварова А.А. Применение молекулярно-цитогенетических методов в клинической практике // Вопросы диагностики в педиатрии 2009. № 2. С. 32-34.
14. Минайчева Л.И., Назаренко Л.П., Куровский А.В., Фадюшина С.В., Филатова Г.А. Распространенность пороков развития обязательного учета и эффективность пренатальной диагностики в г. Томске (1998-2007 гг.) // Якутский медицинский журнал. 2009. № 3. С. 35-37.
15. Минайчева Л.И., Назаренко Л.П. Медико-генетическое обследование пациентов с пороками развития челюстно-лицевой области // Медицинская генетика. 2010. № 2. С. 9-11.
16. Минайчева Л.И., Куровский А.В., Назаренко Л.П. Зависимость оценки частоты врожденных пороков развития от метода регистрации // Медицинская генетика 2011. № 5. С. 38-44.
17. Минайчева Л.И., Назаренко Л.П., Пузырева О.А. Редкие наследственные синдромы в практике врача: группа синдромов эпидермального невуса // Вопросы практической педиатрии 2012. Т.7. № 5. С. 70-72.
18. Минайчева Л.И., Назаренко Л.П., Еремина Е.Р., Мункуева Л.Д., Красноярова Е.А. Пренатальная диагностика врожденных пороков развития плода: важность комплексного обследования беременных I триместра // Здравоохранение Российской Федерации. 2012. № 2. С. 50-51.
19. Минайчева Л.И., Куровский А.В., Назаренко Л.П. Сравнительный анализ частоты врожденных пороков развития у новорожденных в сибирских популяциях // Медицинская генетика. 2014. № 4. С. 44-52.

Статьи в сборниках

20. Крикунова Н.И., Минайчева Л.И., Назаренко Л.П., Нестерова В.В., Тадинова В.Н. Эпидемиологическое исследование врожденных пороков развития в Горно-Алтайске (Республика Алтай) // Север-человек: Проблемы сохранения здоровья. Материалы научной конференции, посвященной 25-летию НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН, 2-4 октября 2001 г., Красноярск. Красноярск, 2001 С. 101-103.
21. Минайчева Л.И., Крикунова Н.И., Назаренко Л.П., Черных В.Г., Тадинова В.Н., Нестерова В.В. Структура и частота врожденных пороков развития в г. Горно-Алтайске (Республика Алтай) // Генетика человека и патология: Сб. научн. трудов / Под. ред. В.П. Пузырева. Вып. 6. – Томск: Печатная мануфактура, 2002. С. 133-138.
22. Крикунова Н.И., Назаренко Л.П., Шапран Н.В., Минайчева Л.И., Черных В.Г. Динамика врожденных пороков развития по данным Томского генетического регистра // Генетика человека и патология: Сб. научн. трудов / Под. ред. В.П. Пузырева. Вып. 6. – Томск: Печатная мануфактура, 2002. С. 80-87.
23. Назаренко Л.П., Салюкова О.А., Крикунова Н.И., Минайчева Л.И., Ноговицина А.Н., Монгуш Р.Ш., Ондар Э.А., Эрдыниева Л.С., Тадинова В.Н. Эпидемиология наследственных болезней в различных этнических группах Сибири // Генофонд населения Сибири: сб. науч. статей / Отв. ред. В.И. Коненков, В.П. Пузырев, М.И. Воевода. - Новосибирск: Изд-во Ин-та археологии и этнографии СО РАМН, 2003. С. 96-100.
24. Минайчева Л.И., Назаренко Л.П., Шапран Н.В., Фадюшина С.В. Проблемы организации мониторинга врожденных пороков развития в Томской области // Генетика человека и патология: Сб. научных трудов / Под ред. В.П. Пузырева. Вып. 7. - Томск: Печатная мануфактура, 2004. С. 107-113.
25. Назаренко Л.П., Салюкова О.А., Минайчева Л.И., Тадинова В.Н. Эпидемиологическое изучение наследственных болезней и врожденных пороков развития у населения Республики Алтай // Генетика человека и патология: Сб. научных трудов / Под ред. В.П. Пузырева. Вып. 7. - Томск: Печатная мануфактура, 2004. С. 116-124.
26. Минайчева Л.И., Назаренко Л.П., Тогочакова О.К., Фадюшина С.В., Салюкова О.А., Кокова С.И., Дергунова А.В., Кожевникова Е.А. Эпидемиология врожденных пороков развития у новорожденных г. Абакан (Республика Хакасия) // Генетика человека и патология: Сб. научных трудов / Под ред. В.П. Пузырева. Вып. 8. - Томск: Печатная мануфактура, 2007. С. 267-270.

Тезисы

27. Крикунова Н.И., Широков Б.В., Минайчева Л.И., Назаренко Л.П., Черных В.Г. База данных “PORTLAND-ГЕНЕТИКА”: эпидемиология мультифакториаль-

ных, наследственных заболеваний и врожденных пороков развития // Материалы международной конференции, посвященной 90-летию со дня рождения А.А.Ляпунова. - Новосибирск, 2001. С. 25-26.

28. Krikunova N.I., Nazarenko L.P., Minaicheva L.I., Shapran N.V. Birth defects on data of the Tomsk Genetics Registry from 1979 to 2001 // European Human Genetics Conference 2003. May 3-6, 2003, Birmingham, England. / European Journal of Human Genetics 2003. V. 11 Suppl. 1. P. 249.
29. Minaicheva L.I., Nazarenko L.P., Krikunova N.I., Fadyushina S.V., Shapran N.V. Epidemiological study of Congenital Malformations in Gorno-Altai (Altai Republic) // European Human Genetics Conference 2004. June 12-15, 2004, Munich, Germany / European Journal of Human Genetics. 2004. V. 12. Suppl. 1. P. 300.
30. Минайчева Л.И., Назаренко Л.П., Шапран Н.В., Фадюшина С.В. Организация мониторинга врожденных пороков развития в Томской области // Медицинская генетика. 2005. Т. 5. Материалы V съезда Российского общества медицинских генетиков, 25-27 мая 2005 г., Уфа. Часть III. С. 228.
31. Salyukova O.A., Minaycheva L.I., Nazarenko L.P., Fadyushina S.V., Togochakova O.K., Dergunova A.V., Kokova S.I., Kozhevnikova E.A. The medical genetic study of inherited pathology in Khakasia Republic // European Human Genetics Conference 2007. June 16-19, 2007, Nice, France / European Journal of Human Genetics 2007. V. 15. Suppl. 1. P. 294-295.
32. Nazarenko L.P., Salyukova O.A., Minaycheva L.I., Fadyushina S.V. The load of Mendelian pathology in the Siberian indigenous populations // European Human Genetics Conference 2007. June 16-19, 2007, Nice, France / European Journal of Human Genetics 2007. V. 15. Suppl. 1. P. 290.
33. Минайчева Л.И., Назаренко Л.П., Фадюшина С.В., Кашеварова А.А., Лебедев И.Н. Врожденные пороки сердечно-сосудистой системы при наследственных заболеваниях // Сибирский медицинский журнал. 2007. Т. 22. № 4. С. 140.
34. Минайчева Л.И., Буйкин С.В., Новоселова Т.Л., Назаренко Л.П., Фадюшина С.В., Салюкова О.А. Врожденные пороки развития сердечно-сосудистой системы у детей в возрасте до 1 года в г. Томске // Материалы XII Конгресса педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» (г. Москва, 19-22 февраля 2008). С. 482.
35. Minaycheva L.I., Sukhanova N.N., Nazarenko L.P., Vovk S.L., Timoshevsky V.A., Lebedev I.N. Case report: a balanced translocation between chromosome X and 13 // European Human Genetics Conference 2008. May 31 – June 3, 2008, Barcelona, Spain / European Journal of Human Genetics 2008. V. 16. Suppl. 2. P. 168.
36. Минайчева Л.И., Назаренко Л.П., Фадюшина С.В., Лебедев И.Н., Кашеварова А.А. Диагностика хромосомного микроделеционного синдрома Вильямса-

Бойрена методом флуоресцентной гибридизации *in situ* // Материалы XVI Конгресса педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» (г. Москва, 16-19 февраля 2009). С. 261.

37. Минайчева Л.И., Назаренко Л.П., Фадюшина С.В., Салюкова О.А., Рогова А.Н. Выявление наследственной патологии в группе детей с пороками развития челюстно-лицевой области // Материалы XVI Конгресса педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» (г. Москва, 16-19 февраля 2009). С. 262.
38. Минайчева Л.И., Назаренко Л.П., Филимонова М.Н., Корягина О.Ю. Значение междисциплинарного подхода в диагностике наследственной патологии // Материалы XVI Конгресса педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» (г. Москва, 16-19 февраля 2009). С. 262.
39. Minaycheva L.I., Salukova O.A., Nazarenko L.P., Fadyushina S.V., Vovk S.L., Sukchanova N.N., Torchova N.B., Yakovleva J.S. Chromosomal aberrations among patients with mental retardation // European Human Genetics Conference 2009. May 23 – 26, 2009, Vienna, Austria / European Journal of Human Genetics 2009. V. 17. Suppl. 2. P. 125.
40. Минайчева Л.И., Назаренко Л.П., Куровский А.В., Фадюшина С.В., Филатова Г.А. Эффективность пренатальной диагностики в системе мониторинга врожденных пороков развития // Материалы VI съезда Российского общества медицинских генетиков (г. Ростов-на-Дону, 14-18 мая 2010 г.). С. 114-115.
41. Minaycheva L.I., Nazarenko L.P., Kurovskii A.V., Fadyushina S.V., Filatova G.A. Monitoring of Congenital Malformations and Efficacy of Prenatal Diagnostics in Tomsk Region // European Human Genetics Conference 2010. June 12-15, 2010, Gothenburg, Sweden / European Journal of Human Genetics 2010. V. 18. Suppl. 1. P. 148.
42. Минайчева Л.И., Назаренко Л.П. Медико-генетическое обследование детей с пороками развития челюстно-лицевой области // Материалы IX Российского конгресса "Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии" (г. Москва, 19-21 октября 2010 г.) С. 256.
43. Минайчева Л.И., Назаренко Л.П. Синдром линейного невуса // Материалы XV Конгресса педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» (г. Москва, 14-17 февраля 2011 г.). С. 574.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВОЗ	Всемирная Организация Здравоохранения
ВПР	врожденный порок развития
ВПС	врожденный порок сердца
ДМЖП	дефект межжелудочковой перегородки
ДМПП	дефект межпредсердной перегородки
МВПР	множественные врожденные пороки развития
МКБ-10	Международной классификации болезней 10 выпуска
НР	новорожденные дети
ОАП	открытый артериальный проток
Пл-ВПР	плоды, ВПР у которых были выявлены в пренатальном периоде и в последующем беременность плодом с ВПР была прервана по медицинским показаниям
ССС	сердечно-сосудистая система
ЦНС	центральная нервная система
EUROCAT	Европейская международная организация по совместной деятельности в области исследований врожденных аномалий и многоплодных беременностей
Σ (Н+Пл-ВПР)	группа, объединяющая новорожденных детей и плоды, у которых ВПР были выявлены в пренатальном периоде и в последующем беременность плодом с ВПР была прервана по медицинским показаниям