РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК
СИБИРСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
МЕДИЦИНСКОЙ ГЕНЕТИКИ»

На правах рукописи

МИНАЙЧЕВА

Лариса Ивановна

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

03.02.07 - генетика

Диссертация
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
доктор медицинских наук,
профессор Л.П.Назаренко

Томск - 2014

О Г Л А В Л Е Н И Е

Стр.

Список условных сокращений 5

ВВЕДЕНИЕ 7

ГЛАВА 1. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ (обзор литературы) 18

1.1. Оценка распространенности врожденных пороков развития у новорожденных в разных этно-территориальных группах 18

1.1.1. Учет полного спектра врожденных пороков развития 18

1.1.2. Регистрация врожденных пороков развития обязательного учета 21

1.1.3. Распространенность отдельных групп врожденных пороков развития 27

1.1.4. Частота врожденных пороков развития в разных этнических группах населения 33

1.1.5. Методы регистрации врожденных пороков развития 38

1.2. Оценка динамики частоты врожденных пороков развития 46

1.3. Регистрация врожденных пороков развития в разные периоды онтогенеза 55

1.4. Пренатальная диагностика врожденных пороков развития 61

1.5. Генетическая гетерогенность врожденных пороков развития . . . 64

1.6. Медико-генетическое консультирование и диспансеризация семей, имеющих больных с врожденными пороками развития . . 76

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 80

2.1. Общая характеристика обследованного населения 80

2.2. Источники эпидемиологических данных для оценки распространенности и динамики врожденных пороков развития 82

2.3. Методы, использованные для верификации диагноза при изучении генетической гетерогенности пороков развития челюстно-лицевой области (методы подтверждающей диагностики) 88
2.4. Статистические методы анализа 91
ГЛАВА 3. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ В СИБИРСКИХ РЕГИОНАХ 94
3.1. Сравнительный анализ частоты регистрации и спектра врожденных пороков развития у новорожденных в Томской области, Республике Алтай и Республике Хакасия 94
3.1.1. Частота и структура полного спектра врожденных пороков развития 94
3.1.2. Частота пороков развития обязательного учета 104
3.2. Зависимость оценок частоты врожденных пороков развития и их динамики от метода регистрации и периода наблюдения 122
3.2.1. Динамика частоты пороков развития обязательного учета 125
3.2.2. Динамика частоты полного спектра врожденных пороков развития 133
3.2.3. Возраст обследуемых групп и распространенность врожденных пороков развития 141
ГЛАВА 4. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ГЕНЕТИКО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ, НАПРАВЛЕННЫХ НА УМЕНЬШЕНИЕ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ В ПОПУЛЯЦИИ 155
4.1. Динамика пороков развития обязательного учета по данным эпидемиологического мониторинга врожденных пороков развития в Томской области 155
4.2. Эффективность мероприятий пренатальной диагностики и их влияние на распространенность врожденных пороков развития у новорожденных 172

ГЛАВА 5. МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ И ДИСПАНСЕРИЗАЦИЯ ПАЦИЕНТОВ С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ РАЗВИТИЯ 194
5.1. Генетическая гетерогенность врожденных пороков развития челюстно-лицевой области 195
5.2. Оптимизация оказания медико-генетической помощи пациентам с врожденными пороками развития и система мероприятий, направленных на снижение их распространения 209
ЗАКЛЮЧЕНИЕ 218
ВЫВОДЫ 230
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 233
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 234
ПРИЛОЖЕНИЕ 1. 268

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ВОЗ	Всемирная Организация Здравоохранения
ВПР	врожденный порок развития
ВПС	врожденный порок сердца
ДМЖП	дефект межжелудочковой перегородки
ДМПП	дефект межпредсердной перегородки
ДНТ	дефекты нервной трубки
КА	коарктация аорты
МВПР	множественные врожденные пороки развития
МКБ-10	Международной классификации болезней 10 выпуска
НР	новорожденные дети
ОАП	общий артериальный проток
Пл-ВПР	плоды, врожденные пороки развития у которых были выявлены в пренатальном периоде и в последующем беременность плодом с ВПР была прервана по медицинским показаниям
ПП	пренатальный период
РГ	расщелина губы
РН	расщелина неба
РПК	редукционные пороки конечностей
СА	стеноз аорты
СД	синдром Дауна
СЛА	стеноз легочной артерии
ССС	сердечно-сосудистая система
ТМС	транспозиция крупных (магистральных) сосудов
ТФ	тетрада Фалло
ХА	хромосомные аберрации
ЦНС	центральная нервная система

EUROCAT	Европейская международная организация по совместной деятельности в области исследований врожденных аномалий и многоплодных беременностей
ISBDMS	Международная система мониторинга врожденных пороков развития Clearinghouse
FISH	флюоресцентная гибридизация *in situ*
NCAS	Национальный регистр врожденных аномалий Англии и Уэльса
Σ(Н+Пл-ВПР)	группа, объединяющая новорожденных детей и плоды, у которых врожденные пороки развития были выявлены в пренатальном периоде и в последующем беременность плодом с ВПР была прервана по медицинским показаниям

ВВЕДЕНИЕ

Врожденные пороки развития (ВПР) относятся к той категории заболеваний, которые на протяжении десятилетий привлекают внимание научного сообщества и практического здравоохранения. Они относятся к числу наиболее серьезных отклонений в состоянии здоровья детей и существенно влияют на заболеваемость, смертность и инвалидность в детском возрасте (Информационный бюллетень ВОЗ, 2012; Акушерство: национальное руководство, 2013). Врожденные пороки развития широко распространены в популяциях человека, составляя существенную часть генетического груза (Гинтер Е.К., Зинченко Р.А., 2006; Бочков Н.П., Пузырев В.П., 2011). Эта патология является серьезной медицинской и социальной проблемой, что обусловлено значительным их вкладом в структуру младенческой и детской смертности (Шабалов Н.П., 2004; Жилюк М. А. с соавт., 2011; Kurinczuk J.J., et al., 2011; Dolk H., et al., 2011; Archer J.M. et al., 2011; Yu Z. et al., 2011; 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 Российской Федерации за 2012», 2013; бюллетень «Население и общество», 2013), детской инвалидности (Вельтищев Ю.Е., Зелинская Д.И., 2000; Новиков П.В., 2004; Баранов А.А. с соавт., 2008; Зелинская Д.И., Терлецкая Р.Н., 2008; Мирзаян Э.И., 2011; Стародубов В.И., Суханова Л.П., 2012; Показатели инвалидности в Томской области 2011, 2012) и заболеваемости детей и взрослых (Маковецкая Г.А. с соавт., 2000; Marelli A.J.et al., 2007; Пантелеева Е.Ю. с соавт., 2008; Стародубов В.И., Суханова Л.П., 2012). В 2010 году Всемирная ассамблея здравоохранения приняла резолюцию, призывающую все государства-члены содействовать первичной профилактике и укреплению здоровья детей с пороками развития при помощи: развития и укрепления систем регистрации и эпидемиологического надзора; накопления опыта и создания потенциала для проведения научных исследований и научных работ в области этиологии, диагностики и профилактики; развития международного сотрудничества

(Информационный бюллетень ВОЗ, 2014 г.). Понимание закономерностей распространения ВПР, выявление причин их формирования и обнаружение факторов риска, предрасполагающих к развитию патологии, даст возможность определить механизмы предупреждения возникновения пороков развития, тем самым уменьшить генетический груз в популяции.

Для проведения эффективных и адекватных мероприятий, направленных на уменьшение распространенности ВПР, необходимо иметь представление о нескольких важных параметрах. Во-первых, надо располагать сведениями о частоте ВПР. Во-вторых, нужна информация о структуре пороков развития, так как любая патология гетерогенна с точки зрения клинических проявлений. В-третьих, важно знать, какие причины приводят к развитию пороков развития. Для управления этими параметрами необходимо проведение эпидемиологических исследований ВПР.

Задачей эпидемиологии в широком смысле является изучение распространенности заболеваний и установление причин, приводящих к развитию патологии (Покровский В.И. с соавт., 2013). В отношении врожденных пороков развития последнее является особенно важным, так как основой их формирования являются генетические и/или средовые факторы. Для исследования ВПР используются разные подходы:

1) оценка распространенности всех форм ВПР в регионах;

2) оценка распространенности определенных групп пороков развития или конкретных нозологических форм.

И первый, и второй подходы позволяют оценить частоту врожденных пороков развития. Однако изучение полного спектра ВПР на основе эпидемиологического исследования позволяет получить показатель суммарной частоты и оценить груз ВПР в целом, в то время как регистрация определенного спектра пороков развития (пороки сердечно-сосудистой системы, центральной нервной системы и др.) дает возможность установить частоту конкретных форм ВПР и оценить клинический полиморфизм патологии (Антипенко Е.Н., Когут Н.Н., 1991; Резник Б.Я., Минков И.П., 1991; Амелина С.С., 2006; Антонов О.В.,

2006; Овсова О.В., 2007; Верзилина И.Н., 2007; Жученко Л.А. с соавт., 2008; Минина В.И., 2008, Кузнецова В.Н., 2011; Демикова Н.С., Кобринский Б.А., 2011). Сведения об особенностях клинических проявлений врожденной патологии важны для врачей разных специальностей (в плане ведения пациентов, планирования лечебных и реабилитационных мероприятий) (Новиков П.В., 2004; Lin A.E. et al., 2009). Информация о распространенности и клиническом полиморфизме ВПР также может быть использована для установления этиологии врожденных пороков развития (Wellesley D. et al., 2005).

Для оценки груза ВПР и определения их суммарной частоты используется регистрация полного спектра аномалий развития. В регионах Российской Федерации частота пороков развития полного спектра установлена в разные временные периоды (Лунга И.Н., 1992; Каипова Ф.Ф., 1994; Жученко Л.А., 1996; Ковчур П.И., 1996; Иванов В.П. с соавт.,1997; Назаренко Л.П., 1998; Плотко И.С. с соавт., 2005; Антонов О.В., 2006; Амелина С.С., 2006; Овсова О.В., 2007; Жученко Л.А. с соавт., 2008; Лагкуева Ф.К. и др., 2009; Демикова Н.С., Кобринский Б.А., 2011; Кузнецова В.Н., 2011). Оценка распространенности ВПР варьирует по разным регионам в широких пределах, что зависит от многих обстоятельств. **Во-первых**, от метода регистрации ВПР и спектра учитываемых пороков развития. **Во-вторых**, оценка распространенности ВПР может зависеть от того, какие группы включаются в исследование (урбанизированное или сельское население), а также от этнической и расовой принадлежности, возраста обследуемых групп (Guitti J.C.S., 2000; 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). Необходимо отметить, что оценка частоты ВПР может различаться, если изучение распространенности проводят разные специалисты (кардиологи, неврологи, офтальмологи, генетики и другие) (Rabi J.S., Dezateux C., 2001; Hoffman J.I., Kaplan S., 2002; Чухраева И.Ю., 2011). Квалификация исследователей также может быть одним из факторов, вносящим вклад в отличия показателей частоты пороков развития (Óskarsdóttir S. et al., 2004; Vieira T.P. et al., 2013). Имеет значение тот период времени, когда

проводится оценка частоты пороков развития, а также диагностические возможности выявления врожденной патологии в конкретный отрезок времени проведения исследований (Крикунова Н.И., 1996; Верзилина И.Н. с соавт., 2007; Жученко Л.А., 2009; Панкова Е.Е., 2009; Dai L. et al., 2010; Van der Linde D. et al., 2011). Кроме того, оценка распространенности ВПР в разные временные периоды зависит от динамики популяционной структуры и изменений среды обитания. Вместе с тем определенный вклад в показатель распространенности ВПР среди новорожденных вносит коррекция на пренатальном уровне вследствие выявления и элиминации отдельных форм пороков развития (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). С медицинской точки зрения эти изменения ведут к снижению распространенности ВПР. В то же время данные о всех случаях пороков развития, в том числе и диагностированных пренатально, важны для выявления семей, которым необходимо медико-генетическое консультирование; с научной точки зрения такой подход позволяет корректно оценить величину генетического груза в популяции, значительную часть которого составляют врожденные пороки развития. Поэтому все эти аспекты нужно учитывать при проведении изучения распространенности и динамики ВПР.

Работы по исследованию врожденных пороков развития имеют научную значимость: позволяют установить клиническую и генетическую гетерогенность, вскрыть факторы, приводящие к возникновению и накоплению патологии на популяционном (региональном, этническом) уровне (Демикова Н.С., Кобринский Б.А., 2011). Они имеют и большое практическое значение – оценки распространенности ВПР и эффективности пренатальной диагностики, установление причин, приводящих к формированию ВПР, могут послужить основой для создания профилактических программ с целью снижения груза этой патологии в популяции (Kurinczuk J.J. et al., 2010; Boyd P.A. et al., 2011; Dolk H. et al., 2011). В то же время разработка таких программ может иметь региональные особенности.

Таким образом, остаются нерешенными вопросы, касающиеся оценки динамики частот врожденных пороков развития в разных регионах (в том числе в регионах Сибири), территориальных особенностей в частоте и спектре ВПР. Важным является и 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.

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 врожденных пороков развития у населения трех регионов Западной Сибири, что позволило оценить генетический груз в изученных популяциях. Установлено, что имеют место выраженные этно-территориальные различия по грузу врожденных пороков развития. 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 множественные ВПР), 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 врожденных пороков развития у новорожденных и среди плодов с ВПР, диагностированных в пренатальном периоде с последующей их элиминацией вследствие прерывания беременности (анэнцефалия, энцефалоцеле, врожденная гидроцефалия, синдром Дауна, множественные ВПР). 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 врожденных пороков развития в популяции.

Практическая значимость исследования

Определена специфика распространения врожденных пороков развития в регионах Западной Сибири. Полученные данные о частоте, спектре и временной динамики 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 врожденными пороками развития. На основе мониторинга врожденных пороков развития и исследования генетической гетерогенности отдельных групп пороков развития разработаны система мероприятий для оптимизации тактики ведения семей, имеющих больных с врожденными пороками развития, 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 врожденных пороков развития, полученный автором совместно с сотрудниками лаборатории наследственной патологии в ходе экспедиционных работ, обработка эпидемиологических данных проведена лично автором. 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 пороками развития челюстно-лицевой области; лично проведено консультирование пациентов и верификация диагнозов у пациентов с ВПР в условиях генетической клиники; проведена статистическая обработка полученных данных; оформлены результаты исследований в виде статей. Анализ фактического материала и обобщение результатов полностью проведены лично автором.

Публикации

По теме диссертации 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 изложена на 270 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, собственных результатов и их обсуждения, заключения и выводов, практических рекомендаций и приложения. Данные проиллюстрированы 31 таблицей и 73 рисунками. Библиографический список включает 356 источников, из них 136 работ отечественных авторов.

ГЛАВА 1.
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ
РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ

1.1. Оценка распространенности врожденных пороков развития у новорожденных в разных этно-территориальных группах

Врожденные пороки развития являются объектом изучения на протяжении многих десятилетий. В нашей стране систематические данные о ВПР на основе эпидемиологических исследований появились в 70-е годы прошлого столетия. Распространенность ВПР изучалась как на основе текущей регистрации всех форм пороков развития и «модельных» ВПР (Лазюк Г.И. с соавт., 1984; Николаев Д.Л., 1986; Антипенко Е.Н., Когут Н.Н., 1991; Резник Б.Я., Минков И.П., 1991), так и ретроспективно по архивным документам медицинских учреждений (Бочков Н.П. с соавт., 1984; Николаева И.В., 1986; Жученко Н.А., 1996; Крикунова Н.И., 1996).

1.1.1. Учет полного спектра врожденных пороков развития

Данные по распространенности полного спектра ВПР у новорожденных в Российской Федерации, республиках ближнего зарубежья представлены в таблице 1. Анализ этих данных позволяет отметить значительную вариабельность оценок частот ВПР в обследованных группах, проживающих на различных территориях. На сегодняшний день есть сведения о распространенности ВПР полного спектра в городах, на уровне областей, краев, республик Российской Федерации. По разным регионам эти показатели также отличаются в несколько раз.

Таблица 1

Частота полного спектра ВПР (1:1000) у новорожденных детей

Регион		Период исследования (годы)	Частота	Ссылка
Российская Федерация	Белгород	1985-2000	24,98	Верзилина И.Н. с соавт., 2007
	Воронеж	1999-2004	15,3	Плотко И.С. с соавт., 2005
	Новокузнецк	1994-2005	23,1	Минина В.И. с соавт., 2008
	Омск	1956–1970	16,8	Бокарева Т.В., 1973
	Омск	1966–1976	21,9	Кулакова Т.А., 1982
	Омск	1998-2004	39,48	Антонов О.В., 2006
	Омск	1998-2005	41,7	Антонова И.В., 2010
	Новосибирск	2001-2003	18	Лукьянова Т.В. с соавт., 2005
	Томск	1999-2005	28,85	Минайчева Л.И. с соавт., 2007
	Саратовская	1999-2004	16,8	Андреева Л.П., 2007
	Нижегородская	1999-2000	18,9	Тихомирова Н.А., 2008
	Нижегородская	2005-2006	23,7	Тихомирова Н.А., 2008
	Иркутская	1999-2004	32,58	Самойлова Т.Н. с соавт., 2004
	Астраханская	1999-2008	18,2	Николаева О.П., 2009
	Кировская	1998-2004	26,63	Сорокина Т.В., 2005
	Московская	2000-2005	33,92	Жученко Л.А. с соавт., 2008
	Брянская	1999-2008	20,3	Капустина Н.К. с соавт., 2009
	Ростовская	2000-2002	15,32	Амелина С.С., 2006
	Самарская	1999-2008	22	Ненашева С.А. с соавт., 2009
	Свердловская	1999-2008	24,4	Девайкина М.Е. с соавт., 2009
	Оренбургская	1999-2008	16,36	Кузнецова В.Н., 2011
	Красноярский	2000-2003	24,73	Демикова Н.С., 2005
	Ставропольский	2004-2008	30,37	Левандовская Н.П. с соавт., 2009
	РСО-Алания		43,6	Лагкуева Ф.К. с соавт., 2009
	Башкортостан	1999-2007	21,2	Мурзабаева С.Ш., 2010
	Дагестан	2000-2003	19,34	Демикова Н.С., 2005
	Тыва	1984-1994	17,03	Пузырев с соавт., 1999
	Тыва	1999-2003	18	Ондар Э.А., 2004
Казахстан		2003-2009	26,63	Жолдыбаева А.А., 2010
Нахичеванская Автономная Республика (Азербайджан)		2000-2009	3,23	Ибрагимов М.С., 2010
Украина		2004-2008	34,61	Пишак В.П., Ризничук М.А.,2012
Белоруссия		2008-2010	19,9	Дюрдь А.И. с соавт., 2011

Оценки распространенности ВПР у новорожденных варьируют от минимальных значений в г. Воронеже (15,3‰) и Ростовской области (15,32‰) до максимальных величин в Московской области (33,92‰) и РСО-Алания (43,6‰).

При рассмотрении представленных в таблице 1 данных можно отметить, во-первых, что на разных территориях, где исследования проводились в одно и то же время, оценки частоты ВПР различаются: Саратовская область – 16,8‰ (1999-2004 г.г.), Московская область (2000-2005 г.г.) и г. Омск (1998-2005 г.г.) – 33,92‰ и 41,7‰, соответственно. Широкая вариабельность частоты ВПР отмечается и в республиках ближнего зарубежья: от 3,23‰ Нахичеванской автономной республике (Азербайджан) до 34,61‰ в Украине (табл. 1). Во-вторых, для тех территорий, где частота ВПР оценивалась в разные годы, наблюдаются отчетливо выраженные тенденции роста: например, в г. Омске с 1956 по 2005 год частота пороков развития увеличилась с 16,8 до 41,7‰. И напротив, отсутствие изменений в разные годы исследования частоты ВПР отмечаются в Республике Тыва: с 1984 по 1994 годы частота полного спектра пороков развития составила 17,03‰, с 1999 по 2003 год - 18‰.

Регионы мира также характеризуются разнообразным уровнем врожденных пороков развития. В Нигерии (г. Энугу) установлено, что 2,8% новорожденных детей (28 на 1000 новорожденных) имеют такие врожденные аномалии, которые требуют хирургической коррекции и/или специального ухода за ребенком (Obu H.A. et al., 2012). Этот показатель частоты ВПР среди новорожденных детей сопоставим с данными, полученными в отдельных регионах Российской Федерации в соответствующей возрастной группе при изучении полного спектра (табл. 1). Однако необходимо подчеркнуть, что Obu H.A. с соавторами (2012) учитывали в основном тяжелые ВПР. Авторы отмечают, что полученные оценки не могут отражать истинную ситуацию распространенности ВПР в общей популяции, а только указывают на важность проблемы, что должно быть стимулом для дальнейших исследований этой патологии. Подобный подход - регистрация «больших» ВПР – применен и исследователями в Омане, где за

период с 1993-2002 годы их суммарная частота составила 24,6‰ (Sawardekar K.P., 2005).

Пороки развития различных систем органов (сердечно-сосудистой, костно-мышечной, мочевой, центральной нервной систем, множественных ВПР) вносят неодинаковый вклад в общий показатель частоты ВПР. Структура пороков развития в регионах отличается: вклад разных систем органов в распространенность пороков развития в территориальных группах населения значительно варьирует (Демикова Н.С., 2005; Амелина С.С., 2006; Антонов О.В., 2006; Овсова О.В., 2007; Верзилина И.Н., 2007; Жученко Л.А. с соавт., 2008; Минина В.И., 2008, Кузнецова В.Н., 2011; Демикова Н.С., Кобринский Б.А., 2011).

1.1.2. Регистрация врожденных пороков развития обязательного учета

При проведении сравнительных эпидемиологических исследований частоты ВПР в популяциях необходим учет стандартных маркеров, таких форм пороков развития, которые достаточно часто встречаются и однозначно диагностируются врачами всех специальностей. Длительное мониторирование популяций по таким маркерам дает возможность оценить распространенность и динамику ВПР, проводить сравнительный анализ. По такому принципу работают Международные регистры ВПР (Annual Report of ICBDMS, 2007; Surveillance of Congenital Anomalies in Europe, 2010). В настоящее время с введением мониторинга ВПР на территории Российской Федерации с 1999 года регистрируется 21 нозологическая форма – так называемые пороки развития обязательного (строгого) учета (Демикова Н.С., 2005; Кобринский Б.А., 2005). Этот подход имеет преимущество, так как во всех регионах регистрируется один и тот же, строго очерченный, спектр аномалий развития в одной возрастной когорте. Таким образом, при учете определенных форм пороков развития в течение одного временного периода в

различных этно-территориальных группах возможно более корректное проведение сравнения показателей их частоты.

Частота ВПР обязательного учета у новорожденных по данным эпидемиологического мониторинга ВПР в Российской Федерации за 2000-2009 годы представлены Демиковой Н.С. и Кобринским Б.А. (2011) (табл. 2). Следует отметить, что регионы, в которых проводилась регистрация ВПР, являются разными территориальными образованиями (республики, края, области, города), и различия между максимальными и минимальными значениями показателей частоты достигают несколько десятков раз.

Частоты регистрации отдельных нозологических форм ВПР существенно различаются между включенными в мониторинг регионами. Так, среди всех представленных территориальных групп в г. Санкт-Петербурге отмечаются самые низкие показатели частоты пороков развития ЦНС: анэнцефалия - 0,02‰, спинномозговая грыжа - 0,19‰, энцефалоцеле - 0,02‰ и гидроцефалия - 0,14‰. В то же время, в Архангельской области частота этих пороков развития (исключая гидроцефалию) – самая высокая: анэнцефалия - 0,89‰, спинномозговая грыжа - 1,02‰ и энцефалоцеле - 0,25‰. Вероятно, одной из основных причин территориальных отличий частоты этой группы ВПР является разный уровень пренатальной диагностики и доступность этой процедуры населению.

Согласно научным публикациям микротия и анотия являются редкими пороками развития (Mastroiacovo P. et al., 1995; Harris J. et al., 1996; Shaw G.M. et al., 2004; Luquetti D.V. et al., 2011). В российских регионах наблюдается аналогичная ситуация. Так, в Костромской области за 10-летний период не было зарегистрировано ни одного случая микротии/анотии; в других проанализированных территориальных группах населения частота регистрации этого ВПР варьирует от 0,02‰ в Краснодарском крае до 0,15‰ в Республике Саха (Якутия).

Таблица 2

Частота ВПР обязательного учета у новорожденных (1:1000) по данным мониторинга в Российской Федерации в 2000-2009 г.г., (Демикова Н.С., Кобринский Б.А., 2011)

Порок развития	**Территории Российской Федерации ***																
	1	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**	**11**	**12**	**13**	**14**	**15**	**16**	**17**
Анэнцефалия	0,89	0,12	0,15	0,23	0,75	0,16	0,48	0,07	0,18	0,33	0,13	0,40	0,33	0,12	0,13	0,38	0,06
Спинномозговая грыжа	1,02	0,68	0,35	0,64	0,67	0,49	0,66	0,39	0,52	0,31	0,57	0,59	0,37	0,64	0,33	0,46	0,25
Энцефалоцеле	0,25	0,08	0,04	0,10	0,19	0,05	0,07	0,05	0,02	0,08	0,08	0,10	0,08	0,00	0,03	0,06	0,02
Гидроцефалия	0,45	0,87	0,60	0,74	0,88	0,39	0,74	0,16	0,16	0,44	0,42	0,41	0,29	0,35	0,38	0,35	0,23
Микротия/анотия	0,03	0,10	0,04	0,13	0,03	0,11	0,05	0,09	0,00	0,02	0,09	0,07	0,06	0,06	0,04	0,09	0,03
Транспозиция крупных сосудов	0,22	0,16	0,37	0,17	0,13	0,10	0,19	0,19	0,07	0,21	0,22	0,25	0,22	0,23	0,13	0,07	0,06
Гипоплазия левого сердца	0,15	0,08	0,15	0,02	0,15	0,06	0,23	0,02	0,04	0,08	0,06	0,16	0,05	0,06	0,05	0,01	0,00
Расщелина неба	0,30	0,54	0,38	0,58	0,29	0,57	0,61	0,36	0,23	0,30	0,45	0,44	0,46	0,40	0,45	0,30	0,34
РГ с или без расщелины неба	0,55	0,89	0,76	0,84	0,63	0,85	0,77	0,64	0,47	0,64	0,69	0,54	0,63	0,58	0,74	0,65	0,49
Атрезия пищевода	0,21	0,24	0,08	0,14	0,16	0,29	0,24	0,14	0,07	0,19	0,20	0,15	0,21	0,12	0,18	0,15	0,22
Атрезия ануса	0,12	0,18	0,18	0,15	0,11	0,20	0,21	0,12	0,11	0,14	0,20	0,19	0,07	0,06	0,18	0,09	0,13
Двусторонняя агенезия почек	0,01	0,03	0,10	0,05	0,06	0,04	0,07	0,06	0,00	0,01	0,03	0,09	0,07	0,00	0,02	0,04	0,04
Гипоспадия	0,44	0,84	1,86	1,91	0,38	2,06	1,07	1,48	0,14	1,45	1,73	0,59	1,66	0,46	1,44	0,80	1,11
Эписпадия	0,01	0,01	0,01	0,02	0,01	0,01	0,01	0,02	0,00	0,01	0,03	0,00	0,00	0,06	0,01	0,01	0,05
Экстрофия мочевого пузыря	0,04	0,01	0,05	0,03	0,03	0,03	0,05	0,05	0,00	0,02	0,01	0,00	0,01	0,06	0,01	0,01	0,01
РПК	0,15	0,39	0,31	0,43	0,25	0,39	0,61	0,24	0,13	0,32	0,33	0,30	0,28	0,23	0,28	0,25	0,17
Диафрагмальная грыжа	0,23	0,22	0,22	0,16	0,25	0,24	0,30	0,18	0,02	0,21	0,16	0,17	0,23	0,00	0,13	0,10	0,06
Омфалоцеле	0,33	0,12	0,08	0,13	0,18	0,22	0,24	0,10	0,00	0,14	0,13	0,17	0,12	0,06	0,22	0,16	0,03
Гастрошизис	0,32	0,17	0,29	0,20	0,49	0,26	0,36	0,10	0,00	0,29	0,14	0,34	0,28	0,17	0,21	0,23	0,13
Синдром Дауна	0,96	0,92	0,87	0,96	1,58	0,95	1,25	0,85	0,77	1,20	0,81	1,19	0,89	1,39	1,22	0,92	0,56
Всего	6,35	6,70	7,24	7,66	7,22	6,08	8,47	5,19	3,45	6,39	6,53	6,14	6,32	5,03	6,21	5,37	4,04

***Примечание*: *** здесь и далее цифрами обозначены**:** 1 – Архангельская область; 2 – Башкортостан; 3- Белгородская область, 4 - Брянская область; 5 – Воронежская область; 6 – Иркутская область; 7 – Калужская область; 8 – Кировская область; 9 – Костромская область; 10 – Краснодарский край; 11 – Красноярский край; 12 – Курская область; 13 – Липецкая область; 14 – Магаданская область; 15 – Московская область; 16 – Нижегородская область; 17 – Новосибирская область.

Окончание таблицы 2

Порок развития	Территории Российской Федерации *															
	18	**19**	**20**	**21**	**22**	**23**	**24**	**25**	**26**	**27**	**28**	**29**	**30**	**31**	**32**	**33**
Анэнцефалия	0,03	0,11	0,27	0,54	0,35	0,02	0,02	0,14	0,04	0,34	0,50	0,08	0,04	0,46	0,13	0,05
Спинномозговая грыжа	0,31	0,31	0,86	0,54	0,42	0,19	0,43	0,48	0,29	0,53	0,83	0,20	0,21	0,62	0,54	0,31
Энцефалоцеле	0,03	0,02	0,06	0,14	0,09	0,02	0,05	0,06	0,02	0,10	0,15	0,03	0,05	0,08	0,07	0,05
Гидроцефалия	0,27	0,40	0,55	0,50	0,55	0,14	0,36	0,28	0,47	0,53	0,60	0,26	0,29	0,58	0,51	0,36
Микротия/анотия	0,08	0,06	0,05	0,07	0,03	0,03	0,04	0,15	0,04	0,10	0,05	0,04	0,04	0,07	0,06	0,11
Транспозиция крупных сосудов	0,11	0,07	0,17	0,05	0,23	0,10	0,06	0,08	0,06	0,20	0,36	0,04	0,12	0,19	0,29	0,11
Гипоплазия левого сердца	0,09	0,03	0,08	0,01	0,13	0,07	0,06	0,05	0,00	0,08	0,11	0,01	0,02	0,19	0,04	0,07
Расщелина неба	0,46	0,38	0,46	0,46	0,42	0,40	0,37	0,71	0,41	0,47	0,27	0,55	0,33	0,46	0,50	0,37
РГ с или без расщелины неба	0,58	0,52	0,65	0,76	0,67	0,53	0,62	0,57	0,41	0,76	0,82	0,63	0,43	0,77	0,58	0,50
Атрезия пищевода	0,18	0,15	0,28	0,17	0,17	0,17	0,14	0,18	0,14	0,23	0,13	0,18	0,15	0,21	0,19	0,15
Атрезия ануса	0,15	0,13	0,21	0,14	0,21	0,09	0,25	0,14	0,16	0,19	0,25	0,16	0,12	0,16	0,21	0,19
Двусторонняя агенезия почек	0,01	0,02	0,06	0,01	0,09	0,00	0,04	0,08	0,02	0,04	0,04	0,00	0,04	0,05	0,06	0,02
Гипоспадия	0,85	0,66	0,76	0,53	1,60	1,08	0,73	0,15	1,13	1,53	1,15	0,65	0,76	2,17	1,25	1,87
Эписпадия	0,04	0,01	0,01	0,00	0,01	0,00	0,01	0,02	0,00	0,02	0,08	0,03	0,01	0,01	0,02	0,04
Экстрофия мочевого пузыря	0,02	0,02	0,03	0,06	0,02	0,01	0,04	0,00	0,08	0,04	0,03	0,03	0,01	0,01	0,01	0,04
РПК	0,25	0,36	0,26	0,36	0,20	0,19	0,26	0,21	0,31	0,36	0,34	0,34	0,16	0,20	0,27	0,33
Диафрагмальная грыжа	0,18	0,17	0,27	0,21	0,20	0,16	0,13	0,18	0,12	0,24	0,17	0,10	0,06	0,28	0,12	0,12
Омфалоцеле	0,10	0,08	0,12	0,23	0,22	0,07	0,06	0,13	0,08	0,12	0,15	0,04	0,08	0,09	0,06	0,03
Гастрошизис	0,09	0,11	0,23	0,38	0,26	0,13	0,29	0,12	0,12	0,23	0,22	0,25	0,04	0,29	0,23	0,11
Синдром Дауна	1,13	0,78	0,99	0,90	0,99	0,88	0,79	0,87	0,82	1,42	1,34	1,50	0,52	0,87	0,91	0,87
Всего	5,58	4,42	6,09	6,12	6,96	4,37	4,95	5,54	4,60	7,47	9,97	5,12	3,48	7,68	6,15	5,63

***Примечание*: *** 18 – Омская область; 19 – Оренбургская область; 20 – Пермская область; 21 – Рязанская область; 22 – Самарская область; 23 – г. Санкт-Петербург; 24 – Саратовская область; 25 – Саха (Якутия); 26 – Сахалинская область; 27 – Свердловская область; 28 – Северная Осетия-Алания; 29 – Ставропольский край; 30 – Тюменская область; 31 – Удмуртия; 32 – Чувашия; 33 – Ярославская область.

Пороки развития сердечно-сосудистой системы - транспозиция крупных сосудов и гипоплазия левых отделов сердца - также встречаются с невысокой частотой в российских популяциях. Максимальные показатели транспозиции крупных сосудов отмечаются в Белгородской области (0,37‰), гипоплазии левых отделов сердца – в Калужской области (0,23‰); самое низкое значение частоты этого порока развития зарегистрировано в Ставропольском крае (0,04‰). Минимальные показатели частоты гипоплазии левых отделов сердца установлены в Ставропольском крае, Нижегородской и Рязанской областях - 0,01‰; в Новосибирской и Сахалинской областях не зарегистрировано ни одного случая этого порока развития.

Не столь значительными являются вариации частоты пороков развития челюстно-лицевой области - расщелины неба (РН) и расщелины губы (РГ) с или без расщелины неба. Так, самый высокий показатель частоты расщелины неба отмечен в Республике Саха (Якутия) – 0,71‰, самый низкий – в Калужской области (0,23‰). В Башкортостане зарегистрирован наибольший показатель частоты расщелины губы (с или без расщелины неба) – 0,89‰, наименьший – в Сахалинской области (0,41‰).

Из всех аномалий развития желудочно-кишечного тракта к порокам развития строгого учета отнесены две формы – атрезия пищевода и атрезия ануса. Самая высокая частота атрезии пищевода отмечена в Ставропольском крае - 0,29‰, самая низкая – в Белгородской области (0,08‰). Показатель частоты атрезии ануса варьирует от 0,06‰ в Магаданской области до 0,2 ‰ в Республике Саха (Якутия).

Двусторонняя агенезия почек является редким пороком по данным европейских регистров (EUROCAT, 2010). По регионам Российской Федерации показатель частоты двусторонней агенезии почек изменяется от отсутствия выявленных случаев в Костромской и Магаданской областях, Ставропольском крае, г. Санкт-Петербурге до 0,10 ‰ в Белгородской области. Учитывая то, что при проведении эпидемиологического мониторинга регистрировались пороки развития только у новорожденных (Демикова Н.С., Кобринский Б.А., 2011), без

учета ВПР, выявленных в пренатальном периоде, следует ожидать более высокую частоту этой формы ВПР.

Небольшой диапазон колебаний распространенности отмечается и для таких редких пороков развития, как эписпадия и экстрофия мочевого пузыря. Частота этих форм ВПР варьирует от 0,01 до 0,08‰. В Костромской, Курской, Липецкой, Рязанской, Сахалинской областях и в г. Санкт-Петербурге не зарегистрировано случаев эписпадии, максимальный показатель ее частоты - 0,08‰ – отмечен в Северной Осетии-Алании. Ни одного случая экстрофии мочевого пузыря не выявлено в Костромской, Курской областях, Республике Саха (Якутия), а самый высокий показатель частоты - 0,08 ‰ - зафиксирован в Сахалинской области.

Редукционные пороки развития – это гетерогенная группа ВПР как в отношении этиологии, так и в отношении фенотипического проявления нарушений развития скелета конечностей. Эта группа пороков, которые характеризуются различной степенью гипоплазии, либо частичным или полным отсутствием структур скелета конечностей. Частота редукционных пороков развития у новорожденных варьирует от 0,13‰ в Костромской области до 0,61‰ - в Калужской. В этих же территориальных группах зарегистрированы минимальные и максимальные показатели частоты диафрагмальной грыжи: 0,02‰ (Калужская область) и 0,30‰ (Костромская область).

Значительные вариации в частоте омфалоцеле и гастрошизиса наблюдаются за период с 2000 по 2009 год. Ни одного случая этих пороков развития не отмечено у новорожденных в Костромской области, а их наибольшие значения зафиксированы в Калужской (омфалоцеле - 0,24‰) и Воронежской областях (гастрошизис - 0,49‰).

Для синдрома Дауна (СД) также отмечены значительные различия частоты регистрации у новорожденных в проанализированных выборках. Так, самый низкий показатель частоты СД установлен в Тюменской области (0,52‰), самый высокий – в Воронежской области (1,58‰).

В работе Демиковой Н.С. и Кобринского Б.А. (2011) приведены данные только о частоте изолированных форм ВПР и нет данных по распространенности

группы множественных ВПР (МВПР) у новорожденных в указанных территориальных группах. Поэтому сравнение частот этой группы ВПР по данным этих авторов не представляется возможным.

1.1.3. Распространенность отдельных групп врожденных пороков развития

Значительные вариации показателей распространенности ВПР отмечаются также при регистрации отдельных групп пороков развития. Рассмотрим различия в оценке частот некоторых групп ВПР на примере пороков развития сердечно-сосудистой системы (ССС) – врожденных пороков сердца (ВПС). В структуре всех врожденных аномалий ВПС занимают одно из первых мест, что и обуславливает интерес исследователей к этой проблеме (Dolk H. et al., 2011). По данным отечественных и зарубежных исследователей частоты ВПР сердечно-сосудистой системы у новорожденных в регионах различаются в несколько раз: от 3,57 до 14,2‰ (табл. 3). Самый низкий показатель частоты этой патологии установлен в Республике Алтай (Крикунова Н.И. с соавт., 2004), наибольший – в Ханты-Мансийском автономном округе (Тильтаева Л.А. с соавт., 2012). Одной из причин территориальных различий показателей частоты ВПР может быть то, что исследования проводились в разные годы, длительность периодов наблюдения также была различной.

При рассмотрении оценок распространенности ВПС можно отметить, что примерно на одном уровне находятся показатели частоты у новорожденных в Бразилии, Реюньоне (Франция), Боснии-Герцеговине, г. Омске (Россия): 5,49, 5,8, 6,12, 7,3‰, соответственно (табл. 3). Более высокие показатели распространенности этой патологии зафиксированы на Мальте (8,8%) и в Португалии (Сао-Мигель) – 9,16‰.

Таблица 3

Частота ВПР (1:1000) в обследованных возрастных группах

Пороки развития	Частота ВПР (1:1000) Возраст (годы)																				Период исследования
	ПП	**НР**	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**	**11**	**12**	**13**	**14**	**15**	**16**	**17**	**>18**	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
ВПР обязательного учета (21 форма ВПР) [1]	12,2		26,5																		
ВПР органов зрения (врожденная катаракта), Великобритания [2]		0,29																			1995-1996
		0,318																			
		0,346																			
ВПР почек [3]											140,35										2010
ВПР органов мочевой системы, Омск, Россия[4]		1																			1995-2005
ВПР ЦНС, Астраханская область, Россия [5] в том числе:	1,5	1,5																			2000-2010
анэнцефалия	0,34																				
спинномозговая грыжа	0,39																				
энцефалоцеле	0,1																				
гидроцефалия	0,53																				
ВПС Реюньон (Франция) [6], в том числе:	5,8																				2002-2007
нехромосомные,	5,1																				
Европа (данные регистров 16 стран) [7], в том числе:	8																				2000-2005
нехромосомные	7																				
Бразилия, [8]		5,49																			1989-1998

Окончание таблицы 3

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
Босния-Герцеговина, [9]		6,12																			
Мальта, [10]		8,8																			1960-1994
Португалия, Сао-Мигель, [11]		9,16																			1992-2001
Германия, [12]		10,76																			2006-2007
ХМАО, Россия [13]		9,29																			2005-2007
		14,2																			2008-2010
Омск, Россия [14]		7,37																			1998-2005
Томск, Россия [15]		3,88																			1979-2001
Горно-Алтайск, Россия [16]		3,57																			1983-2001
Пакистан [17]		11																			2007-2010
Великобритания[18]			5,6																		1985-1997
Московская область, Россия [19]			8,42																		2000-2005
Томск, Россия [20]			9,21																		1999-2006
Омск, Россия [14]			10,11																		1998-2005
Индия [21]			4,2																		не указан
Непал [22]							1,3														не указан
Судан [23]							2														1986-1990
Мозамбик [24]							2,3														не указан
Канада (Квебек)[25]			11,89																	4,09	1985-2000

Примечание: **ПП** – пренатальный период; **НР** – новорожденные; [1] - Верлинская Д.К. с соавт., 2005; [2] - Rahi J.S., Dezateux C., 2001; [3] – Иванова И.Е. с соавт., 2011; [4] – Антонова И.В., 2008; [5] - Сопрунова И.В., 2012; [6] - Bourdial H et al., 2012; [7] - Dolk H. et al., 2011; [8] – Guitti J.C.S., 2000; [9] - Begi H. et al., 2003; [10] - Grech V. et al., 1999; [11] - Cymbron T. et al., 2006; [12] – Schwedler G. et al., 2011; [13] - Тильтаева Л.А. с соавт., 2012; [14]- Антонов О.В., 2007; [15] – Крикунова Н.И., Назаренко Л.П., 2002; [16] – Крикунова Н.И. с соавт., 2004; [17] - Agadoorappa P. et al., 2011; [18] - Wren C. et al., 2000; [19] - Жученко Л.А. с соавт., 2008; [20] – Минайчева Л.И. с соавт., 2008; [21] - Chadha et al., 2001; [22] – Bahadur K.C. et al., 2003; [23] - Khalil S.I., et al., 1997; [24] - Marionabs E. et al., 2006; [25] – Marelli A.J. et al., 2007.

Несколько выше оценка распространенности ВПС в Германии: общая частота составила 10,76 на 1000 родившихся живыми. Наиболее распространенными у новорожденных были дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП), дефект межпредсердной перегородки (ДМПП) и клапанный стеноз легочной артерии: 5,27, 1,83 и 0,66 соответственно (на 1000 родившихся живыми) (Schwedler G. et al., 2011).

Есть публикации, в которых авторы при помощи мета-анализа оценили распространенность ВПС в разных странах мира (табл. 4). Результаты этих исследований являются противоречивыми: в одних работах показаны различия частоты ВПС в разных этно-территориальных группах, в других работах отличий не установлено. Обобщенные данные о распространенности основных форм ВПС при анализе результатов более 40 публикаций представлены Hoffman J.I., Kaplan S. (2002) (табл. 4). По итогам этого мета-анализа частота основных форм ВПС составила 6,0 на 1000 новорожденных, различий их частоты в обследованных группах, проживающих в разных регионах мира не установлено. Авторами показано, что оценки частоты ВПС по данным разных исследований существенно варьируют (от 4 на 1000 живорожденных до 50) и это в определенной степени определяется тем, какой спектр форм ВПС учитывается. Например, включение пациентов с малыми формами - открытым овальным окном - значительно увеличивает показатели распространенности ВПС - до 75 на 1000 (Hoffman J.I., Kaplan S., 2002).

Другие результаты получены коллективом исследователей при обзоре публикаций по распространенности ВПС, в который были включены более 100 научных работ (Van der Linde D., et al., 2011). Общая численность обследованных новорожденных составила более 24 миллионов. Показаны определенные географические различия распространенности ВПС: самый высокий уровень отмечен в Азии - 9,3 на 1000 новорожденных; в Европе этот показатель был выше, чем в Северной Америке - 8,2 и 6,9 на 1000 живорожденных, соответственно ($p<0,001$) (табл. 4). Авторы отмечают, что доступность медицинской помощи во многих частях мира значительно различается, равно как и методы диагностики,

что, вероятно, и является одной из причин различий в распространенности ВПС. Кроме того, наблюдаемые различия могут быть обусловлены генетическими причинами, этническим происхождением, экологическими, социально-экономическими факторами, что требует дальнейших исследований в этом направлении (Van der Linde D. et al., 2011).

Таблица 4

Результаты мета-анализа распространенности врожденных пороков сердца и дефектов нервной трубки

Популяции		**Частота (1:1000)**		**Ссылка**
		ПП	**НР**	
ВПС	Различные регионы (обобщенный показатель)		6,0	Hoffman J.I., Kaplan S., 2002
	Азия		9,3	Van der Linde D., et al., 2011
	Европа		8,2	
	Северная Америка		6,9	
ДН	Индия, в том числе:	4,1		Bhide P., et al., 2013
	анэнцефалия	2,1		
	спинномозговая грыжа	1,9		

Примечание: **ПП** – пренатальный период; **НР** – новорожденные.

Вариации в территориальном распространении отмечаются также для ВПР центральной нервной системы. Обзор публикаций и мета-анализ данных, проведенный Bhide P. с соавторами (2013) для оценки распространенности дефектов нервной трубки (ДНТ) в Индии, позволил установить общий показатель их распространенности в группе новорожденных и плодов - 4,1 на 1000 (табл. 4). Частота анэнцефалии и спинномозговой грыжи в этой группе была 2,1 и 1,9‰, соответственно.

Дефекты нервной трубки имеют высокую распространенность в Китае, которая существенно варьирует по регионам (табл. 5).

Таблица 5

Дефекты нервной трубки, ВПР костно-мышечной системы и омфалоцеле у плодов и новорожденных в различных регионах мира

Обследованные популяции		Частота ВПР (1:1000) Возраст (годы) ПП	НР	Годы исследования
ДНТ	Северный Китай (провинция Шаньси) [1, 2, 3]	1,055		1987
		1,387		2003
		1,994		2004
	Малайзия [4]		0,42	2009
ВПР костно-мышечной системы	г. Санкт-Петербург, Россия [5], в том числе:		18,6	2008-2009
	дисплазия т/б суставов		5,7	
	кривошея		5,3	
	косолапость		0,7	
	вальгусная деформация стоп		1,9	
	варусная деформация стоп		0,3	
	г. Омск, Россия [6]		25,4	1998-2008
	Черновицкая область, Украина[7], в том числе:		17,22	2004-2008
	врожденный вывих бедра		7,07	
	дисплазия т/б суставов		6,07	
	косолапость		0,96	
	деформация стопы		1,29	
Омфалоцеле (Нидерланды) [8]		0,86		1981-1983
		3,11		1994

Примечание: **ПП** – пренатальный период; **НР** – новорожденные; [1] - Xiao K.Z., 1989; [2] - Li Z. et al., 2006; [3] - Gu X. et al., 2007; [4] - Boo N.Y. et al., 2013; [5] - Чухраева И.Ю., 2011; [6] – Антонов О.В. с соавт., 2012; [7] - Пишак В.П., Ризничук М.А., 2012; [8] - Reefhuis J. et al., 2002.

Во всех приведенных исследованиях учитывались все исходы родов, и обследуемые группы включали новорожденных и плоды любого срока гестации, у которых были диагностированы ВПР. В провинции Шаньси (Китай) отмечается самый высокий показатель распространенности ДНТ в стране: 1,055‰ в 1987 году (Xiao K.Z., 1989) и 1,387‰ в 2003 (Li Z. et al., 2006). Согласно другим данным, распространенность этой группы пороков развития в префектуре Люйлян провинции Шаньси (Китай) составила 1,994‰ в 2002-2004 годы **(**Gu X. et al.,

2007). Учитывая особенности территориального распространения этой патологии, для регионов Китая с высокой частотой ДНТ группой исследователей (Li L. et al., 2012) разработана пространственная модель для прогнозирования ожидаемых случаев пороков развития нервной трубки с учетом всех возможных факторов риска, что является важным для проведения эпидемиологических исследований и планирования профилактических мероприятий.

Среди новорожденных детей частота ДНТ значительно ниже. Так, по данным Национального регистра новорожденных в Малайзии распространенность ДНТ среди живорожденных детей в 2009 году составила 0,42‰ (Boo N.Y. et al., 2013).

Различные оценки частоты отмечены и для пороков развития костно-мышечной системы – одной из групп ВПР, которые часто регистрируются у новорожденных. Показатели распространенности ВПР костно-мышечной системы у новорожденных г. Санкт-Петербурга (18,6‰) и Черновицкой области, Украина (17,22‰) достаточно высоки и находятся примерно на одном уровне (табл. 5). Еще более высокий уровень частоты ВПР костно-мышечной системы зафиксирован у новорожденных г. Омска – 25,4‰ (Антонов О.В. с соавт., 2012).Таким образом, как для полного спектра, так и для отдельных групп и нозологических форм ВПР имеют место выраженные отличия в оценках распространенности по разным территориям. Определенный вклад в различия могут вносить, как отмечалось выше, разные возможности диагностики патологии в регионах, разные средовые «нагрузки», разный уровень рождаемости. Кроме того, обследуемые группы различны по национальному составу, а этнический компонент нужно учитывать при оценке частоты ВПР.

1.1.4. Частота врожденных пороков развития в разных этнических группах населения

Распространенность ВПР отличается в различных этнических группах и причиной этого могут быть особенности истории формирования популяций, структуры браков и как следствие - структуры генофондов. Расовая и этническая

принадлежность может вносить вклад в различия по частоте ВПР и такая ситуация наблюдается при исследовании различных форм пороков развития. Так, при изучении врожденных пороков сердца в Пакистане у детей разной этнической принадлежности распространенность среди детей-пакистанцев составила 11‰, у детей не-азиатов – 4,4‰ (Agadoorappa P. et al., 2011). Частота ВПС, не требующих хирургического лечения, у детей-пакистанцев и не-азиатов была 8,9 и 3,3‰, соответственно ($p<0,0001$). Понимание причин выявленных этнических различий в распространенности ВПС, по мнению авторов, должно основываться на клинических данных, результатах исследований этиологии порока развития (Agadoorappa P. et al., 2011).

Изучение распространенности нескольких форм ВПР у новорожденных (врожденная диафрагмальная грыжа, пороки развития брюшной стенки и дефекты нервной трубки) с учетом места рождения, а также в зависимости от расовой и гендерной принадлежности, было проведено в четырех регионах США - северо-восток, юг, средний запад и запад (Mohamed M.A., Aly H., 2012). Самый высокий показатель распространенности врожденной диафрагмальной грыжи отмечен в западном регионе ($p<0,001$), распространенность пороков развития брюшной стенки у коренных американцев на среднем западе и в западном регионе была выше, чем у европеоидов. Подобные различия в показателях частоты ВПР у коренного населения и некоренных жителей показаны при изучении пороков развития нервной трубки в Малайзии (штат Саравак). Среди коренного населения распространенность этой группы пороков развития составила 1,09 на 1000 новорожденных, в то время как у новорожденных детей китайского происхождения этот показатель был на порядок ниже – 0,09‰ (Boo N.Y. et al., 2013).

Возможное влияние расовой и этнической принадлежности на распространенность пороков развития кожи у новорожденных детей отмечено при исследовании этой группы пороков развития в штате Калифорния, США (Kanada K.N. et al., 2012). О выявленной зависимости частоты гастрошизиса и

синдрома Дауна от этнического состава обследованных выборок в штате Нью-Йорк сообщили Kim K. с соавторами (2013).

Эндемичное повышение частоты расщелины губы/неба среди населения - 6,3 на 1000 - в селах Юго-Восточной Ганы (Республика Гана, Западная Африка) зафиксировано Agbenorku P. с соавторами (2011) (табл. 6). Следует отметить, что исследователями регистрировались все случаи этой патологии у пациентов разного возраста. Установлено, что 57,6% пробандов были кровными родственниками различной степени родства, что позволяет предположить вклад генетических факторов в формирование этих пороков развития – детерминации согласно рецессивной модели наследования. Исследователи не исключают также и влияния других причин на высокую распространенность расщелины губы/неба – образ жизни, характер питания, недостаток витаминов, в частности, фолиевой кислоты **(**Agbenorku P.**,** et al., 2011). По другим данным научных публикаций распространенность этой группы ВПР среди африканского населения ниже, чем у европеоидов и азиатов.

В таблице 6 приведены сведения о частоте расщелин губы и/или неба среди новорожденных различных континентов (периоды наблюдения различны, в некоторых работах - не указаны). Максимальные показатели распространенности рассматриваемой патологии получены во Франции (2,1‰), Вьетнаме (2,01‰), Пакистане (1,91‰) и Гавайях (1,93‰). Следует подчеркнуть, что и обследуемые группы в онтогенетическом аспекте не являются одинаковыми: в большинстве популяций расщелины губы и/или неба регистрировались только среди новорожденных, а в двух исследованиях (Франция и Гавайи) эти пороки развития учитывались среди новорожденных и плодов.

В Африке частота расщелины губы и/или неба среди новорожденных является самой низкой из всех показателей, представленных в таблице 6 и составляет 0,24‰ в Замбии и 0,37‰ в Нигерии, в Судане этот показатель в несколько раз выше – 0,9‰. На таком же уровне - 0,99‰ - оценивается частота лицевых расщелин у новорожденных в Бразилии (Южная Америка). В европейских странах распространенность этой патологии варьирует от 0,97‰ в

Англии и Уэльсе до 1,7‰ в Швеции. Во Франции частота порока развития регистрировалась, как уже отмечалось, в группе новорожденных и плодов, и составила 2,1‰.

Таблица 6

Частота расщелин губы и/или неба у населения в разных регионах мира

Страна		**Обследуемая группа**	**Период исследования**	**Частота 1:1000**	**Ссылка**
Европа	Швеция	новорожденные	1975-1992	1,7	Milerad J. et al., 1997
	Франция	новорожденные и плоды	1995-2006	2,1	Doray B. et al., 2012
	Англия и Уэльс	новорожденные	2005-2006	0,97	Boyd P.A. et al., 2011
Восточная Азия	Япония	новорожденные	1994-1995	1,44	Natsume N. et al., 2000
	Китай	новорожденные	1996-2005	1,42	Dai L. et al., 2010
	Вьетнам	новорожденные	2010	2,01	Hoang T. et al., 2013
Азия	Северный Иран	новорожденные	2004-2009	1,05	Mirfazeli A. et al., 2012
	Пакистан	новорожденные	не указан	1,91	Elahi M.M. et al., 2004
Африка	Замбия	новорожденные	2000-2006	0,24	Elliott R.F. et al., 2008
	Нигерия	новорожденные	1976-1980	0,37	Iregbulem L.M. 1982
	Судан	новорожденные	1997-2000	0,9	Suleiman A.M. et al., 2005
Америка	Гавайи	новорожденные и плоды	1986-2000	1,93	Forrester M.B., Merz R.D., 2004
	Бразилия	новорожденные	2002-2008	0,99	Souza J., Raskin S., 2013
Евразия	Российская Федерация	новорожденные	2000-2009	0,7-1,43	Демикова Н.С., Кобринский Б.А., 2011

В странах восточной Азии у новорожденных вариации показателей частоты расщелины губы и/или неба сопоставимы с таковыми в Европе и Азии: Япония - 1,44‰, Китай - 1,42‰, Вьетнам - 2,01‰.

В Северном Иране распространенность расщелины губы и/или неба составила 1,05 на 1000 новорожденных (Mirfazeli A. et al., 2012), однако, как отмечают авторы, среди детей разной этнической принадлежности этот показатель был различным. Так, частота расщелин губы и/или неба у новорожденных фарси, туркмен и систани (белуджи) была 0,7, 1,7 и 1,26 на 1000 новорожденных, соответственно. В Пакистане этот порок развития наблюдался у новорожденных с частотой 1,91‰ (Elahi M.M. et al., 2004). Примерно такая же оценка частоты расщелин губы и/или неба (1,93‰) зарегистрирована в группе новорожденных и плодов на Гавайях. Состав населения островов многонациональный и авторами показано, что риск возникновения этой патологии связан с этнической принадлежностью матери (Forrester M.B., Merz R.D., 2004). Распространенность расщелин губы и/или неба в Российской Федерации по данным эпидемиологического мониторинга варьирует от 0,7 до 1,43‰ и находится в пределах средних значений этих показателей в других регионах мира (Демикова Н.С., Кобринский Б.А., 2011; Игнатьева О.В., 2013).

Если обратиться к данным по распространенности полного спектра ВПР в регионах Российской Федерации (табл. 1), можно отметить, что в значительной части публикаций сведений о национальной принадлежности обследуемых выборок нет, однако данные официальной статистики по национальному составу населения соответствующих территорий позволяют провести сравнение регионов по этому признаку (http://worldgeo.ru/russia/). Сведения о национальном составе регионов Российской Федерации, в которых проводилась оценка частоты полного спектра ВПР, представлены в таблице 1 (приложение 1). В значительной части исследованных территориальных групп населения титульной нацией являются русские - до 96,34% населения (Брянская область). Исключение составляют несколько регионов: Республика Башкортостан (29,76% - башкиры и 24,14% - татары), Республика Саха (Якутия) (коренное население – якуты - 45,54%), Республика Северная Осетия – Алания (коренное население – осетины – 62,70%), Республика Тыва (Тува) (коренное население – тувинцы - 77,02%) Республика

Удмуртия (коренное население – удмурты - 29,33%), Республика Чувашия (коренное население – чуваши – 67,69%).

Можно предположить, что высокая частота полного спектра ВПР в РСО-Алании (43,6‰), где 62,7% населения приходится на коренное население, является следствием национальных особенностей обследуемой группы в сравнении с другими территориями (табл. 1). С другой стороны, этот показатель сопоставим с данными, полученными в г. Омске (41,7‰), хотя в Омской области национальный состав отличен от такового в РСО-Алании (табл. 1, приложение 1). В Республике Тыва (Тува), где представители коренного населения (тувинцы) составляют 77,02%, отмечается низкий уровень частоты полного спектра ВПР (18‰). Возможно, этническая принадлежность в определенной степени может объяснить особенности распространения ВПР, но не является единственной причиной наблюдаемых различий в оценках частоты ВПР между этно-территориальными группами. Как уже отмечалось, население большинства территорий, на которых проводилось исследование распространенности ВПР, является русскими (табл. 1, приложение 1). Однако, несмотря на это, в регионах имеют место вариации частоты пороков развития. Выявление конкретных причин таких различий на данный момент не представляется возможным, однако этот аспект является важным для проведения эпидемиологических исследований пороков развития. Учитывая это обстоятельство в регистрах ВПР должна содержаться информация о национальной принадлежности индивида и полное детальное описание родословной семьи, в том числе, с обязательным анализом возможности кровно-родственных браков (Минков И.П., 1992; Наумчик И.В., 1993; Кречмар М.В., 2007).

1.1.5. Методы регистрации врожденных пороков развития

При изучении распространенности ВПР немаловажное значение имеет спектр учитываемых пороков развития, который в разных исследованиях может отличаться. Кроме того, показатели частоты ВПР, полученные при применении

неодинаковых методов учета, сопоставлять не вполне корректно (Fornoff J.E. et al., 2005). Проведение сравнительного анализа результатов исследований распространенности ВПР возможно в том случае, если они получены при использовании одного метода регистрации.

Изучение распространенности ВПР с использованием разных подходов к учету ВПР проведено в Иллинойсе и Чикаго (США) (Fornoff J.E. et al., 2005). Исследования охватывают разные временные периоды: с 1989 по 2001 годы регистрация ВПР проводилась на основании сообщений о ВПР из учреждений здравоохранения. С 2002 по 2003 годы подход к сбору материала изменился: информация, поступающая из медицинских учреждений, проверялась и уточнялась специалистами, проводилась систематическая верификация диагнозов ВПР с участием врачей разных специальностей. При сравнении показателей частоты пороков развития в эти периоды было показано, что с 2002 года число регистрируемых ВПР увеличилось вдвое. Исследователи считают невозможным сопоставление показателей распространенности ВПР в эти временные периоды (1989-2001 и 2002-2003 г.г.) в связи с изменением метода сбора материала. На основании полученных результатов авторы указывают на необходимость обследования с целью выявления ВПР нескольких групп риска среди новорожденных:

- новорожденные с одним пороком развития и более;
- новорожденные с низким весом при рождении (<1500 грамм);
- дети от матерей, страдающих диабетом;
- случаи патологического прорезывания зубов в неонатальном периоде.

Обобщив данные научных публикаций и полученные результаты, авторы делают вывод, что система наблюдения, основанная только на сообщениях о ВПР из учреждений здравоохранения, является недостаточно эффективной для объективной оценки частоты ВПР (Fornoff J.E. et al., 2005).

Сравнение частот ВПР с данными по другим регионам исследователи рекомендуют проводить, учитывая методологию учета дефектов развития. Так,

при регистрации ВПР рассматривают и учитывают следующие характеристики (Tagliabue et al., 2007):

- тип исследования (чаще эпидемиологическое);
- количество рождений на определенной территории, за конкретный период времени;
- возраст исследуемой группы и возраст постановки диагноза;
- обязательность регистрации ВПР в лечебных учреждениях;
- учет прерванных беременностей плодами с пороками развития;
- метод выявления случаев ВПР (система регистрации и наблюдения врожденной патологии) – активное выявление или регистрация по сообщениям из учреждений здравоохранения;
- источники регистрации (данные официальной статистики органов здравоохранения, статистические отчеты больниц, цитогенетических лабораторий, патологоанатомических отделений, регистров рождений и неблагоприятных исходов беременностей, данные лечебных учреждений о выписанных пациентах, свидетельства о рождении, смерти, эмбриональной смерти).

Одним из источников информации, который позволяет сопоставить эпидемиологическую ситуацию по распространенности ВПР в мире, являются **популяционные регистры**. Использование информации, содержащейся в базах данных популяционных регистров, дает возможность оценить показатели частоты пороков развития в обследуемых группах, выявить тенденции в их изменениях. Строгие критерии установления диагноза порока развития, четко очерченный спектр учитываемых ВПР позволяют корректно провести сравнение показателей их распространенности.

Регистры являются чрезвычайно полезным ресурсом не только для изучения частоты и динамики ВПР, но и для установления этиологии пороков развития, анализа эффективности профилактических программ, в том числе мероприятий пренатальной диагностики (Annual Report of ISBDMS, 2007; Ильина Е.Г., 2007;

EUROCAT, 2010; Bower C. et al., 2010; Ильина Е.Г., 2011; Agergaard P. et al., 2011).

Регистры по мониторингу ВПР начали функционировать в 70-е годы прошлого столетия. Регистрация врожденных аномалий в Венгрии была начата Министерством здравоохранения в 1962 году, на основе международных рекомендаций Венгерский регистр врожденных аномалий действует с 1970 года – уже на протяжении 50 лет (Czeizel A.E., et al., 2014). В настоящее время работают две международные системы мониторинговых регистров: Европейская международная организация по совместной деятельности в области исследований врожденных аномалий и многоплодных беременностей (EUROCAT) и Международная система мониторинга врожденных пороков развития Clearinghouse (The International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring System - ICBDMS).

EUROCAT объединяет 35 региональных регистров из 21 страны Европы, согласно требованиям регистра учету подлежат 55 изолированных ВПР, хромосомные нарушения и синдромы (Surveillance of Congenital Anomalies in Europe, 2010). В состав Международной системы мониторинга ВПР ICBDMS входят 47 региональных регистра из 31 страны Европы, Азии, Америки и Африки. В настоящее время регистрируется 51 изолированный ВПР и 3 хромосомных синдрома (Annual Report of ISBDMS, 2007). Необходимо отметить, что методологические подходы, используемые региональными регистрами, входящими в международные мониторинговые системы, отличаются. Часть регистров используют популяционный подход, часть функционирует на «больничной основе». Возрастные группы, в которых регистрируются ВПР, также различны: новорожденные, дети до 1 года, старше 1 года.

Схема организации работы регистров в странах может быть разной. Например, Шведский медицинский системный регистр рождений содержит информацию о 99% рожденных детей в Швеции и обо всех случаях мертворождений после 28 недель беременности (Cnattingius S. et al., 1990, Cedergren M.I. et al., 2003). База данных содержит сведения о течении

беременности, родоразрешении, педиатрической экспертизе новорожденного, для чего разработаны формы стандартного медицинского заключения. Система регистрации ВПР идентична по всей стране. Кроме того, существует взаимодействие между Шведским медицинским регистром новорожденных, Шведским регистром врожденных пороков развития и регистром Международного общества кардиологии. Часто диагноз порока развития сердечно-сосудистой системы у новорожденного является предварительным и необходимо дополнительное обследование и динамическое наблюдение пациентов. Регистр общества кардиологии, содержит информацию о детях в возрасте до 1 года с установленным диагнозом (результаты обследования и данные эхокардиограммы, оперативное вмешательство, патологоанатомическое заключение). Взаимодействие регистра, содержащего сведения о новорожденных, со специализированными регистрами, является оптимальным вариантом работы по регистрации ВПР с уточнением диагноза и проверкой полученных данных.

В научных публикациях есть сведения о Белорусском национальном генетическом регистре, который действует с 1980 года. База данных регистра успешно используется для клинико-генетического анализа различных групп пороков развития (Ильина Е.Г., 2007; 2007а).

Тем не менее, в функционирующих регистрах также существуют проблемы сбора и уточнения информации, правильной и своевременной диагностики врожденной патологии. Так, в Англии и Уэльсе проведено активное выявление педиатрами и специалистами-офтальмологами врожденной катаракты с целью оценки уровня ее распространения. Были использованы данные Национального регистра врожденных аномалий (NCAS), и в результате проведенного обследования установлено, что из 149 случаев врожденной катаракты, диагностированной в первые дни жизни ребенка, сведения только о 10% случаев содержались в базе данных Национального регистра. Несомненно, имеет место низкая эффективность выявления врожденной катаракты, так как для установления диагноза необходима консультация квалифицированного специалиста. С другой стороны, далеко не всегда сведения об установленном или

уточненном диагнозе поступают в региональный регистр аномалий развития. Очевидно, что для успешного функционирования системы мониторинга пороков развития обязательно должно быть понимание проблемы всеми специалистами системы здравоохранения, и особенно - участие и взаимодействие всех специалистов первичного звена здравоохранения (Rahi J.S., 2001).

Но не только вышеозначенная проблема является причиной низкой эффективности работы регистров ВПР. Английскими исследователями проведен анализ и сравнение информации, содержащейся в базе данных Национальной системы врожденных аномалий (NCAS), с данными четырех региональных регистров аномалий развития (Boyd P.A. et al., 2005). Выяснилось, что информация о ВПР в региональных регистрах и в базе данных NCAS не является полностью идентичной. Авторы отмечают, что существуют обстоятельства, затрудняющие сбор полной и объективной информации для регистров ВПР:

- не всегда точно и правильно поставлен диагноз;
- данные, собранные Министерством здравоохранения, могут быть недоступны для специалистов регистра;
- имеют место неточности кодирования порока развития (по МКБ-10);
- данные о результатах пренатальной диагностики (ультразвуковая, цитогенетическая, молекулярная) не всегда поступают в регистр.

Авторы считают, что необходима более эффективная модель Национального регистра. Для этого необходимо уделить внимание следующим задачам:

- определение зависимости врожденных аномалий от потенциальных тератогенных факторов окружающей среды;
- взаимодействие со службами здравоохранения и планирование профилактических мероприятий;
- контроль пренатальной диагностики и скринирующих программ;
- увеличение охвата местными, региональными регистрами новорожденных и исходов незаконченных беременностей;
- организация эффективной национальной системы сбора данных.

Нужно сказать, что проблемы сбора полной и объективной информации о ВПР имеют место и в работе других регистров (Fornoff J.E. et al., 2006; Демикова Н.С., Кобринский Б.А., 2011).

Показано, что многолетние эпидемиологические исследования могут быть эффективными в обнаружении предотвратимых факторов риска для хронических заболеваний. Так, выполнение программы Framingham Heart Study позволило осуществить проекты профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, и тем самым спасти миллионы жизней и получить значительный экономический эффект (http://www.nhlbi.nih.gov/resources/obesity/pop-studies/framingham.htm). Попытка идентификации предотвратимых экологических факторов риска заболеваний у детей, в том числе и врожденных пороков развития, предпринята специалистами Национального института детского здоровья и развития человека (National Institute of Child Health and Human Development, USA). При проведении проспективного масштабного исследования здоровья детей планируется собрать полную информацию об экологических и индивидуальных факторах рисках для врожденных пороков развития, а также таких заболеваний, как астма, дизлексия, синдром дефицита внимания и гиперактивности, аутизм, шизофрения, ожирение. Предполагается обследовать 100 000 детей, в исследуемой когорте будут представлены различные этнические группы. Дети, участвующие в исследовании, будут сопровождаться наблюдением специалистов до 21 года. Факторы внешней среды (химический, физический, биологический, психосоциальный) будут оцениваться неоднократно как в течение беременности, так и в детском возрасте: дома, в школе и других детских учреждениях. Будут созданы банки биологических и экологических образцов для последующего изучения, в том числе и материал для генетических исследований от каждой матери и ребенка. Этот проект контролируется Центром контроля и профилактики заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention) (Landrigan P.J. et al., 2006).

Подобное комплексное исследование начато в Хоккайдо (Япония) с целью изучения влияния экологических факторов риска на здоровье детей (врожденные аномалии развития, исходы родов, антропометрические показатели при

рождении, нейропсихологическое развитие, состояние эндокринной и иммунной систем) (Yuasa M., Kishi R., 2009). Несомненно, проспективное наблюдение определенных контингентов по единому протоколу в течение длительного периода времени позволит получить большой объем информации, однако эти проекты требуют значительных экономических затрат и материальных ресурсов.

Как уже отмечалось выше, большинство отечественных специалистов изучают распространенность полного спектра ВПР с применением классификации на основе распределения выявленных пороков развития по системам органов (Лазюк, 1991; Ковчур П.И., 1996; Иванов В.П. с соавт., 1997; Назаренко Л.П., 1998) и Международной классификации болезней МКБ-10 (Антонов О.В., 1999, Жученко Л.А с соавт., 2008). Наряду с этим подходом проводились исследования с регистрацией определенных групп ВПР (Лазюк Г.И. с соавт., 1984; Лурье И.В., 1984; Каюпова Н.А., Куандыков Е.У., 1990; Иванов В.П. с соавт., 1997; Назаренко Л.П., 1998; Минайчева Л.И., 2000; Демикова Н.А., 2005; Sawardekar K.P., 2005; Жученко Л.А. с соавт., 2008). В значительной части работ по эпидемиологии ВПР, проводимых в мире, изучаются частоты отдельных нозологических форм пороков развития, в основном изолированных (Pierik F.H. et al., 2002; Morris J.K., Wald N.J., 2007; Virtanen H.E., Toppari J., 2008; Schnack T.H. et al., 2008; Caton A.R. et al., 2008; Langlois P.H. et al., 2009; Lowry R.B. et al., 2009; Dai L. et al., 2010; Benjamin B.G. et al., 2010; Демикова Н.С., Кобринский Б.А., 2011). Исследования проводятся различными специалистами в области медицины, и большое количество работ посвящено изучению распространенности пороков развития центральной нервной системы (Holl J.G. et al., 1988; Coard K. et al., 1990; Stoll et al., 1991; Сопрунова И.В., 2012), сердечно-сосудистой системы (Hook E.B., 1982; Schulman J. et al., 1988; Морова Н.А., 1990; Hoffman J.I.E., 1995; Wren et al., 2000; Cymbron et al., 2006; Marelli et al., 2007; Dehli C.R. et al., 2009; Тильтаева Л.А. с соавт., 2012), костно-мышечной системы (Чухраева И.Ю., 2011; Пишак В.П., Ризничук М.А., 2012). Информация о распространенности отдельных форм пороков развития является важной и представляет интерес как для врачей узких специальностей в плане оценки распространенности ВПР, выявления и описания

клинических особенностей конкретных форм патологии, так и для медицинских генетиков с точки зрения идентификации генетических факторов.

Необходимо отметить, что исследования ВПР выполняются на популяционном уровне достаточно давно, однако стихийность их проведения, отсутствие единообразия в отношении используемых подходов к учету не позволяют однозначно интерпретировать получаемые результаты и провести сравнительный анализ. Накопленные данные свидетельствуют о существенных отличиях в показателях частот ВПР в разных этно-территориальных группах. Эта ситуация может быть связана, с одной стороны, с многочисленными факторами риска и возможными региональными особенностями популяционной структуры, с другой стороны, - с применением разных подходов регистрации пороков развития.

1.2. Оценка динамики частоты врожденных пороков развития

При исследовании ВПР возникает необходимость продолжительного наблюдения за их распространенностью для изучения изменений показателей частоты в различные годы в отдельных территориальных группах. Динамическое наблюдение позволяет установить вариации показателей частоты ВПР и провести поиск факторов, влияющих на риск возникновения пороков развития. Изучение динамики пороков развития позволяет решать многие задачи, основными из которых являются:

- мониторинг состояния ВПР (отдельных форм, определенных групп или полного спектра) в различных возрастных группах (в пренатальном периоде, у новорожденных, у детей в разные возрастные периоды);
- оценка эффективности мероприятий пренатальной диагностики;
- выявление «систематических факторов» риска.

Результаты исследований динамики ВПР в значительной мере зависят от периода наблюдения, использования разных способов регистрации, квалификации специалистов. Таким образом, все вышесказанное относительно сбора

эпидемиологических данных является актуальным и в отношении исследования особенностей динамики ВПР.

Изучение динамики пороков развития проводится, в основном, с использованием данных многолетних наблюдений регистров ВПР (Reefhuis J. et al., 1999; Di Tanna G.L. et al., 2002; Abdullah N.A. et al., 2007; Campana H. et al., 2010; Pedersen R.N., al., 2012). Можно отметить, что результаты исследований динамики ВПР, проведенные в одной популяции разными авторами, не всегда сопоставимы. Так, по сведениям Sun G. с соавторами (2011) в Китае (провинция Чжэцзян) за 12-летний период (1998-2009 г.г.) у новорожденных показатели частоты ряда пороков развития (полидактилии, синдактилии и ВПР аноректальной области) оставались стабильными, тенденция к снижению частоты отмечена для гидроцефалии (p=0,0042), но наблюдалось увеличение частоты ВПС (p=0,0026), атрезии (стеноза) кишечника (P=0,0103), пороков развития почек (p<0,0001), гипоспадии (p=0,0021), аномалий ушных раковин (p=0,0011) и расщелин губы и/или неба (p=0,005) (Sun G. et al., 2011). В то же время анализ динамики распространенности расщелин губы и/или неба у новорожденных в Китае за 10-летний период (1996-2005 г.г.) при использовании данных национальной сети мониторинга врожденных дефектов (Chinese National Birth Defects Monitoring Network) не показал каких-либо выраженных тенденций (Dai L. et al., 2010). В этом исследовании авторы оценили распространенность несиндромальной и синдромальной расщелины губы и/или неба, которая составила 1,42 и 0,24 на 1000 новорожденных, соответственно. На рисунке 1 представлена динамика частоты лицевых расщелин за анализируемый период. Авторы отмечают относительную стабильность показателей частоты несиндромальных форм патологии. Напротив, для синдромальных форм расщелин губы и/или неба наблюдаются более выраженные колебания уровня распространенности, однако значимых изменений в динамике частоты этих нозологических форм ВПР не установлено.

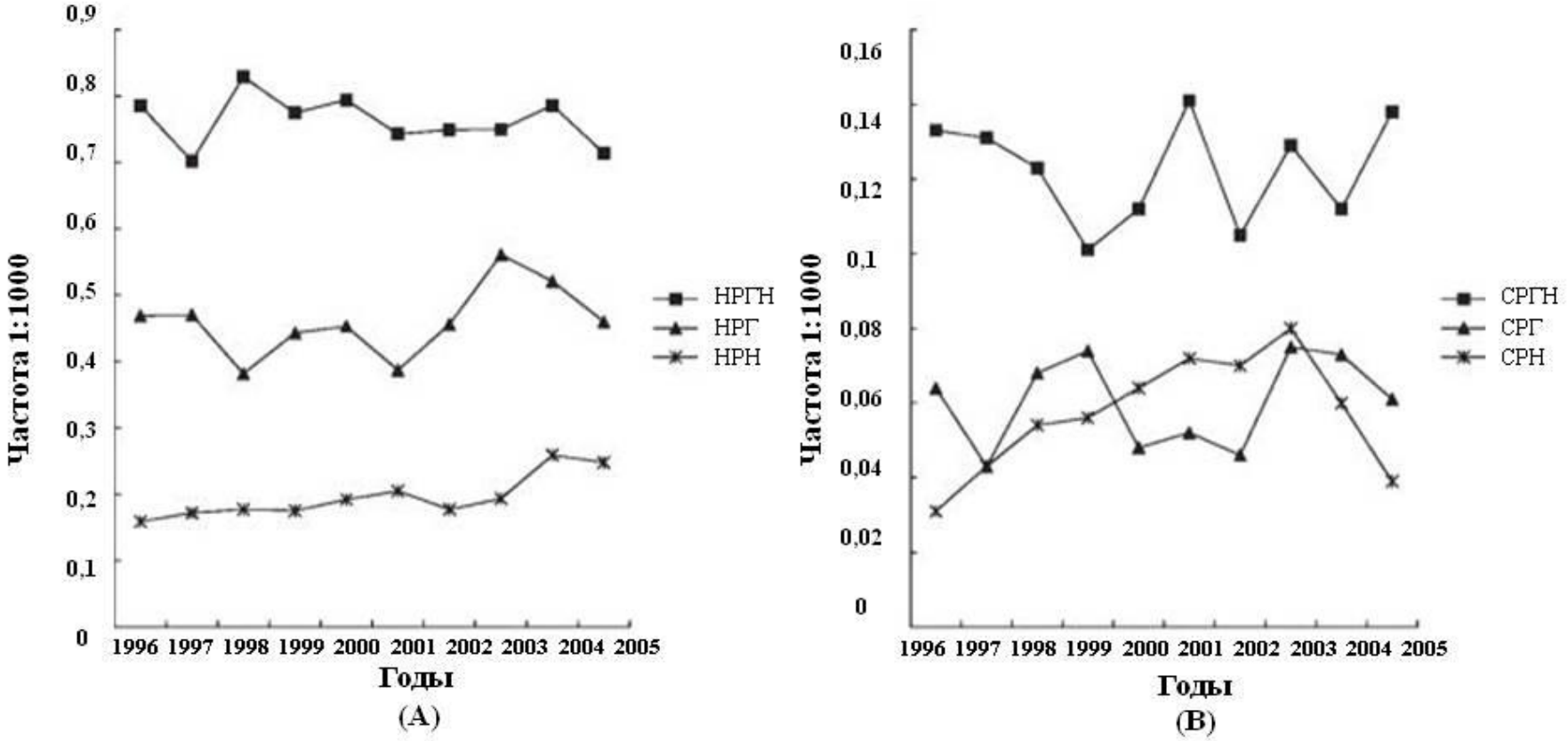


Рис. 1. Динамика частоты расщелин губы и/или неба в Китае (на 1000 рождений), 1996-2005 г.г. (по Dai L. et al., 2010). (А) - частота несиндромальных расщелин губы и/или неба (НРГН – несиндромальная расщелина губы и неба; НРГ – несиндромальная расщелина губы; НРН – несиндромальная расщелина неба); (В) - частота синдромальных форм расщелин губы и/или неба (СРГН – синдромальная расщелина губы и неба; СРГ - синдромальная расщелина губы; СРН - синдромальная расщелина неба).

Наряду с тем, что не были зарегистрированы временные изменения суммарной оценки распространенности лицевых расщелин, выявлены различия частоты отдельных форм у городского и сельского населения. Кроме того, показатели распространенности несиндромальной расщелины неба отличались в разных регионах страны (сравнивались прибрежные районы и центральные районы, отдаленные от морского побережья). На основании полученных данных авторы делают предположение, что воздействия окружающей среды, в дополнение к генетическим факторам, могут играть важную роль в развитии исследуемой патологии (Dai L. et al., 2010).

Распространенность и динамика ВПР сердечно-сосудистой системы является предметом изучения многих исследователей. Мета-анализ данных частоты ВПС за период с 1930 по 2009 годы, проведенный на основе более 100 научных публикаций, показал выраженную динамику увеличения как общей частоты регистрации ВПС, так и конкретных нозологических форм ВПС (Van der Linde D. et al., 2011). Для проведения анализа весь период наблюдения (1930-2009 г.г.) был разбит на 5-летние периоды (рис. 2).

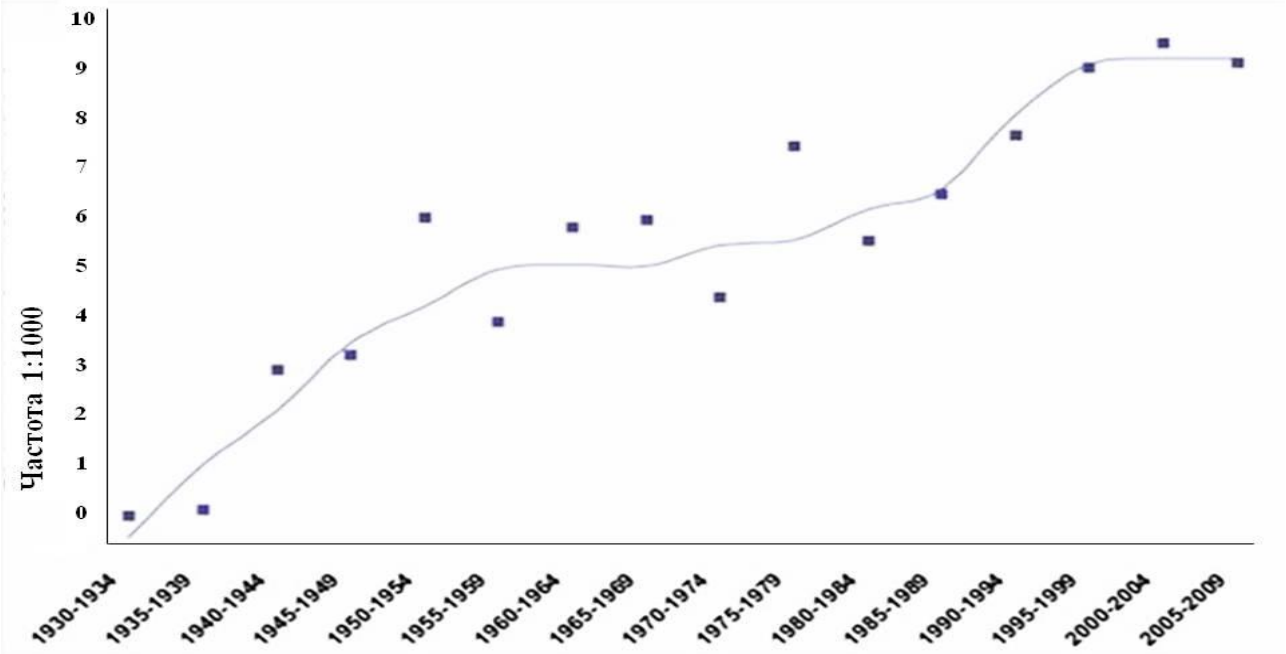


Рис. 2. Частота ВПС среди новорожденных за период с 1930 по 2009 г.г. (по Van der Linde D., et al., 2011).

Показано, что общая распространенность ВПС у новорожденных существенно возросла: с 0,4 ‰ в 1930 году до 0,8‰ - в 1934 году; к 1995 году этот показатель достиг 9,1‰ и за последние 15 лет авторы отмечают относительную стабилизацию уровня распространенности ВПС.В рамках этого исследования наряду с динамикой общей распространенности ВПС была проведена оценка изменения частоты восьми нозологических форм пороков сердца за период с 1945 по 2009 год (рис. 3): для трех нозологических форм - септальных дефектов (дефекты межжелудочковой и межпредсерной перегородок) и открытого артериального протока - отмечается рост распространенности.

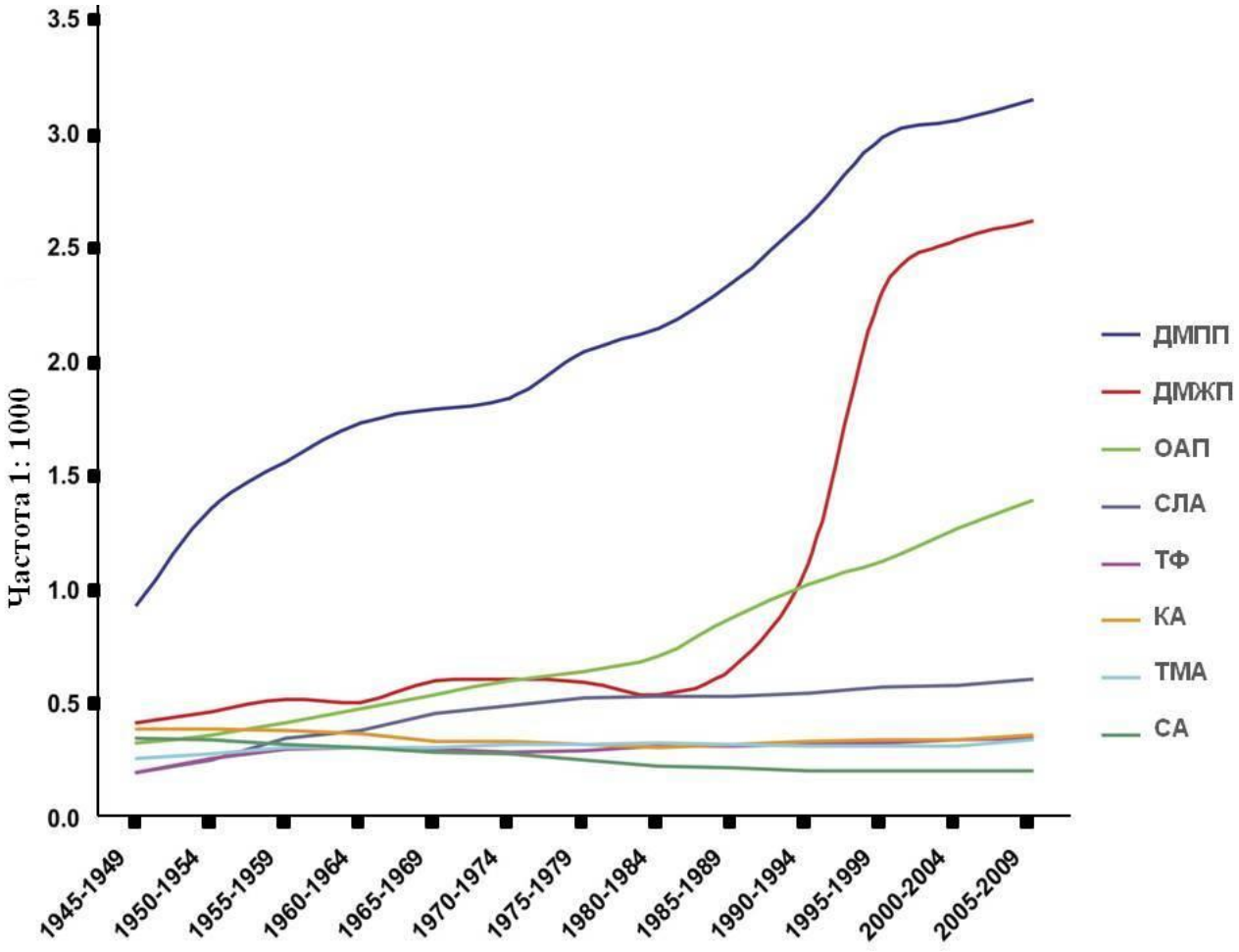


Рис. 3. Частота отдельных нозологических форм ВПС с 1945 по 2009 г. (по Van der Linde D., et al., 2011) (ДМПП - дефект межпредсердной перегородки, ДМЖП - дефект межжелудочковой перегородки, ОАП - открытый артериальный проток, СЛА - стеноз легочной артерии, ТФ - тетрада Фалло, КА - коарктация аорты, ТМА - транспозиция магистральных артерий, СА - стеноз аорты).

Частота регистрации всех остальных, более тяжелых форм ВПС (стеноз аорты, коарктация аорты, стеноз легочной артерии, транспозиция магистральных артерий, тетрада Фалло) на протяжении всего анализируемого периода оставалась неизменной. В другом исследовании при оценке временной вариабельности распространения ВПС (сложных, умеренных, незначительных) также отмечается рост, в основном, группы незначительных, малых форм (Wren C. et al., 2000).

В некоторых регионах мира зарегистрировано увеличение распространенности гастрошизиса (Di Tanna G.L. et al., 2002). Анализ данных Международного регистра врожденных пороков развития (ICBDMS) с 1974 по 1998 год показал, что распространенность гастрошизиса существенно увеличилась. Средняя оценка частоты этого порока развития на основании данных 19 регистров ВПР составила в 1974 году - 0,29 на 10000 рождений, в 1998 году - 1,66. Значительный рост показателя частоты гастрошизиса с 1974 по 1998 г.г. также зафиксирован в Японии - с 1,01 до 2,28 на 10 000 рождений; в Северной Америке - с 0,12 до 1,16; в Норвегии – с 0,99 до 3,07. Темп роста частоты этой формы ВПР, по мнению авторов, предполагает влияние факторов окружающей среды (Di Tanna G.L. et al., 2002). Увеличение частоты гастрошизиса (1997-2006 г.г.) отмечено английскими исследователями, однако наблюдаемый рост показателя распространенности не достигал уровня статистической значимости (Fillingham A., Rankin J., 2008). Подобные результаты получены также при исследовании динамики гастрошизиса (1983-2007 г.г.) в штате Нью-Йорк (США) (Kim K. et al., 2013).

В России исследования по изучению динамики ВПР немногочисленны, можно отметить некоторые работы, проведенные в г. Томске, Московской области, г. Белгороде, Краснодарском крае (Крикунова Н.И., 1996; Верзилина И.Н. с соавт., 2007; Жученко Л.А., 2009; Панкова Е.Е., 2009).

Исследование, проведенное в г. Томске Крикуновой Н.И., охватило 14-летний период (1979-1992 г.г.). Были изучены распространенность полного спектра ВПР среди новорожденных г. Томска и динамика их суммарной частоты за этот период (Крикунова Н.И., 1996). Изменения частоты ВПР за

анализируемый период не установлено, но автор отмечает, что наблюдением был охвачен сравнительно небольшой период времени. Следует отметить, что возможности диагностики ВПР в эти годы были ограничены и почти не проводились мероприятия пренатальной диагностики ВПР плода.

Значительный рост частоты ВПР был отмечен при изучении динамики и структуры ВПР среди новорожденных детей в г. Белгороде за период с 1985 по 2000 год - с 12,50 до 56,20‰ (Верзилина И.Н. с соавт., 2007). Максимальное увеличение показателя частоты установлено для пороков кожи (736%), центральной нервной системы (720%), дыхательной системы (716%).

Увеличение суммарной частоты ВПР среди новорожденных и плодов было зарегистрировано в Краснодарском крае за период с 1998 по 2007 годы (Панкова Е.Е., 2009). В данном исследовании оценка частоты ВПР была проведена с учетом пороков развития, которые были диагностированы у плодов пренатально, до рождения ребенка, что позволило более корректно оценить распространенность ВПР на исследуемой территории. Частота ВПР, установленная в этом исследовании, является более объективной за счет учета тех случаев пороков развития, которые ранее не учитывались. Однако увеличение суммарной частоты ВПР, скорее всего, не является результатом того, что автор оценивал частоту не только у новорожденных, но и у плодов, беременности которыми были прерваны. Положительная динамика может быть, в том числе, следствием реального увеличения частоты ВПР.

В ряде исследований установлено уменьшение показателей частоты некоторых форм ВПР. Так, в Московской области с 2000 по 2005 годы выявлено однонаправленное статистически значимое снижение частоты регистрации ВПР обязательного учета, подлежащих мониторингу в Российской Федерации, как в группе новорожденных, так и в группе новорожденных и плодов (Жученко Л.А. с соавт. 2008). Отрицательная динамика показана для анэнцефалии, гидроцефалии, спинномозговой грыжи, расщелины губы/неба, гипоспадии, редукционных пороков конечностей и омфалоцеле ($p<0,05$).

По мере установления этиологических факторов ВПР и применения способов их профилактики, в том числе и медикаментозных, можно добиться снижения частоты регистрации ряда пороков развития, в частности, фолат-зависимых. Изучение динамики нескольких форм пороков развития (дефекты нервной трубки, врожденные пороки сердца и магистральных сосудов) с целью оценки эффективности программы первичной массовой профилактики фолат-зависимых ВПР проведено в Московской области (Жученко Л.А., 2010). С 2000 по 2005 годы отмечено снижение частоты дефектов нервной трубки в двух исследуемых группах: среди новорожденных и в группе новорожденных и плодов. За этот же период зарегистрирован линейный тренд снижения общей частоты врожденных пороков сердца и магистральных сосудов только в группе новорожденных и плодов.

Внедрение программ первичной профилактики фолатзависимых ВПР вносит вклад в снижение распространенности отдельных форм пороков развития. Значительный клинический эффект фолиевой кислоты отмечен в отношении снижения частоты дефектов нервной трубки в Чили (Cortés F. et al., 2012), Венгрии (Szabó N. et al., 2013). Напротив, отсутствие каких-либо изменений в распространенности пороков развития нервной системы за десятилетний период (1998-2008 г.г.) применения фолиевой кислоты, отмечено в Канаде (Квебек) и Японии (Richard-Tremblay A.A. et al., 2013; Kondo A. et al., 2013).

В ряде случаев высокие оценки частоты ВПР, показанные авторами, являются артефактом. О таком эпизоде увеличения частоты омфалоцеле в северных районах Нидерландов сообщили Reefhuis J. с соавторами (1999). Исследователями в трех северных провинциях Нидерландов было получено статистически значимое повышение распространенности омфалоцеле с 0,86 на 10000 живорожденных и мертворожденных в 1981-1983 г.г. до 3,11 в 1994 году. У специалистов возникли сомнения в правильности полученных результатов, поэтому во всех случаях омфалоцеле, ассоциированных с ними пороков развития или похожих на них аномалии развития, было повторно проведено дополнительное обследование. Поэтапная проверка правильности классификации

привела в ряде случаев к изменениям в диагнозе. Согласно Международной классификации болезней 10 выпуска (МКБ-10), в результате дополнительного обследования в 5 случаях был изменен диагноз. Так, в трех случаях диагноз омфалоцеле был поставлен ошибочно: у детей были диагностированы экстрофия мочевого пузыря и диастаз прямых мышц живота (2 случая). Еще у двух детей с омфалоцеле после обследования были диагностированы трисомия 18 хромосомы и синдром Видемана-Беквита (омфалоцеле может входить в состав хромосомных и моногенных синдромов). Авторы считают, что увеличение распространенности определенной формы ВПР в каждом случае необходимо подтвердить, и эта процедура должна быть стандартной. Необходимо отделять изолированные пороки развития от сочетанных и множественных аномалий перед тем, как производить расчеты, чтобы некорректно установленные типы ВПР не вносили вклад в показатель частоты. Тем не менее, несмотря на ошибки в диагностике и проведенную проверку, исследование Reefhuis J. соавторами (1999) подтвердило, что увеличение частоты омфалоцеле было статистически значимо и именно за счет изолированной формы.

Итак, изменение уровня частоты ВПР во времени показано в ряде исследований. На актуальность учета временного периода проведения оценки распространенности ВПР указывалось и в других публикациях (Butali A., Mossey P.A., 2009). Как было показано выше, причиной динамики оценок распространенности ВПР могут быть многие факторы, и не следует исключать влияния на эти показатели доступности, качества медицинской помощи и изменений в уровне диагностики вследствие развития медицинских технологий. Нужно сказать, что система регистрации ограниченной группы ВПР может недостаточно полно отражать временную динамику пороков развития, в то время как тотальная система регистрации ВПР позволяет группировать исходную информацию в соответствии с поставленными задачами и проводить сравнительный анализ с данными других исследователей.

1.3. Регистрация врожденных пороков в разные периоды онтогенеза

Хорошо известно, что ВПР в разных возрастных группах обследуемых регистрируются с различной частотой. Для оценки распространенности и динамики ВПР важным является то, в каком онтогенетическом периоде выявляются и регистрируются пороки развития. Большинство тяжелых ВПР являются летальными и отметаются отбором на стадии пренатального развития, другие обнаруживаются при рождении ребенка, ряд пороков развития диагностируются в течение первых лет жизни; определенная часть ВПР устанавливаются в более позднем возрасте. Поэтому, несомненно, оценка показателей частоты ВПР в значительной степени зависит от того, в каком возрасте вывлен порок развития у пациента и установлен диагноз, а также от возраста обследуемых групп (табл. 8). Регистр ВПР Западной Австралии содержит информацию об исходах прерванных беременностей плодами с ВПР и о детях до 6-летнего возраста. По данным регистра показано, что 18,7% пороков развития диагностируются пренатально, 47,8% - в течение первого месяца жизни, 21,4% - в период с 1 месяца до 1 года и 12,1% - с 1 года до 6-летнего возраста (Bower C. et al., 2010).

В пренатальный период и в период новорожденности выявляются, по сведениям Верлинской Д.К. с соавторами (2005), 48% пороков развития обязательного учета, регистрируемые согласно требованиям эпидемиологического мониторинга ВПР в Российской Федерации (табл. 8). Еще 50% ВПР этой группы выявляются до 2-х летнего возраста. Оставшиеся 2% случаев, по-видимому, диагностируются в старших возрастных группах. Таким образом, оценки частоты группы пороков развития обязательно учета среди новорожденных - 12,2‰ - являются заниженными по сравнению с показателем частоты у детей в возрасте 2-х лет - 26,5‰ (см. табл. 3).

Таблица 8

Структура врожденных пороков развития (%) в разных возрастных когортах обследуемых

Обследуемые группы	Доля ВПР, %																			Период (годы)
	Возраст (годы)																			
	ПП	НР	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	>18	
ВПР у детей до 6 лет, регистр ВПР Австралии [1]	18,7	47,8	21,4	12,1																	2001-2002
ВПР обязательного учета (21 форма ВПР) у детей до 2 лет регистр ВПР, г. Санкт-Петербург, Россия [2]	48		50																		2000-2002
ВПР ЦНС у детей до 18 лет, Хабаровск, Россия [3]		27,8	27,1		5,7	10				21,4								7,8			не указан
Врожденная гидроцефалия у детей от 0 до 4 лет [4]		46	89																		не указан
			92																		

Примечание: **ПП** – пренатальный период; **НР** – новорожденные; [1]- Bower C.et al., 2010; [2] – Верлинская Д.К. с соавт., 2005; [3] – Кашина Е.В., 2008; [4] - Breuning-Broers J.M. et al., 2014.

Аналогичные выводы о необходимости продления периода наблюдения для выявления ВПР в старших возрастных группах делают Rabi J.S. и Dezateux C. (2001). Целью их исследования было определение показателя впервые установленного диагноза врожденной и детской катаракты при активном педиатрическом и офтальмологическом обследовании у детей от 0 до 15 лет в Великобритании. В результате оценки распространенности врожденной и детской катаракты на 1 году жизни ее показатель составил 2,49 на 10000 детей (только в половине случаев диагноз установлен в возрасте до 10-дневного возраста), в 5 лет – 3,18, к 15 годам – 3,46 на 10000 детей (см. табл. 3). Ежегодное количество случаев впервые установленного диагноза было следующим: в группе от 0 до 1 года – 2,49; от 1 до 5 лет – 0,17; от 5 до 15 лет – 0,03 на 10000 детей. По мнению авторов, особого внимания заслуживают семейные случаи отдельных форм катаракты, когда требуется проведение дополнительных диагностических мероприятий. Так как врожденные пороки развития являются важной причиной детской инвалидности, младенческой и детской смертности, национальные схемы контроля, по мнению авторов, должны тщательно исследовать тенденции в частоте этих аномалий во времени и между отдельными регионами (Rahi J.S., Dezateux C., 2001).

Применение специальных методов диагностики значительно повышает показатели распространенности тех ВПР, которые выявляются при обследовании в различные возрастные периоды. Пороки развития мочевой системы у новорожденных детей выявляются с частотой 1,0‰ (Антонова И.В., 2008) (см. табл. 3). При обследовании условно здоровых детей 9-10 лет методом ультразвукового скрининга почечные мальформации, включая малые аномалии почек и мочевыводящей системы, выявлены у 31,94% детей (у 29,6% мальчиков и у 34,25% девочек) (Иванова И.Е. с соавт., 2011). Распространенность ВПР почек у детей этой возрастной группы составила 140,35‰ (см. табл. 3). Частота этой патологии у мальчиков статистически значимо ниже, чем девочек - 131,80 и 149,49‰, соответственно ($p<0,05$). По мнению Ивановой И.Е. с соавторами

(2011), необходимо проведение сонографии почек всем необследованным ранее детям.

Пороки развития ЦНС в структуре ВПР занимают одно из ведущих мест. Изучение распространенности ВПР ЦНС в Астраханской области показало, что в обследуемой выборке (живорожденные, мертворожденные и плоды) этот показатель составил 3,0‰, при этом в пренатальном периоде были обнаружены 50% ВПР (Сопрунова И.В., 2012) (см. табл. 3).

Нужно сказать, что истинная частота пороков развития ЦНС остается неуточненной в связи с различными сроками клинической манифестации, трудностями диагностики ВПР и различными подходами к их регистрации. Значительная часть ВПР ЦНС выявляются в периоде новорожденности и раннем детском возрасте. При обследовании детей с ВПР ЦНС в разные возрастные периоды Кашиной Е.В. (2008) выделено шесть возрастных групп по срокам клинической манифестации пороков развития (табл. 8). У новорожденных детей было выявлено 27,8% ВПР этой группы, в возрасте до 1 года – 27,1%, от 1 до 3 лет – 5,7%, от 3 до 7 лет – 10,0%, от 7 до 15 лет - 21,4%, от 15 до 18 лет – 7,8%.

При изучении возраста установления диагноза врожденной гидроцефалии в группе детей от 0 до 4 лет в Нидерландах (табл. 8) показано, что 45% случаев было диагностировано в период новорожденности, 89% - в возрасте 1 года, 92% - в возрасте до 2 лет (Breuning-Broers J.M. et al., 2014).

У детей разного возраста регистрируются различные показатели распространенности пороков развития сердечно-сосудистой системы. Часть ВПС диагностируется на пренатальном уровне. Так, при оценке распространенности пороков развития сердечно-сосудистой системы в Реюньоне (Франция) установлено, что 33,3% случаев ВПС были диагностированы пренатально и в 11,6% случаев беременность была прервана (Bourdial H. et al., 2012).

Не все пороки ССС диагностируются в раннем детстве, и обследование детей старше одного года дает более высокие значения показателя частоты ВПС (Guitti J.C.S., 2000). Установлено, что ВПС может быть не выявлен в течение первых недель жизни у 30% младенцев (Abu-Harb M. et al., 1994). Согласно данным

научных публикаций частота ВПС зависит от возраста обследованных групп (см. табл. 3). Исследования ВПС у детей в возрасте до 1 года показали, что частота этой патологии варьирует от 5,6‰ в Великобритании (Wren C. et al., 2000) до 9,21‰ в г. Томске (Россия) (Минайчева Л.И. с соавт., 2008). В Индии у детей от 0 до 15 лет распространенность ВПС составила 4,2‰ (Chadha et al., 2001). В Непале, Судане и Мозамбике среди детей школьного возраста ВПС зарегистрированы с частотой 1,3‰, 2,0‰, 2,3‰, соответственно (Bahadur K.C. et al., 2003; Khalil S.I., et al., 1997; Marionabs E. et al., 2006). При изучении распространенности ВПС в Канаде (Квебек) показано, что у детей от 0 до 17 лет частота оставляет 11,89‰, среди взрослых – 4,09‰ (Marelli A.J. et al., 2007).

В зависимости от возраста обследованных варьирует не только распространенность ВПС, но и их структура - изолированные и потенциально корректируемые аномалии (дефекты межпредсердной и межжелудочковой перегородок, открытый артериальный проток) чаще встречаются в старших возрастных группах (Bahadur K.C., 2003; Saxena A., 2005). Дефект межжелудочковой перегородки является самой частой формой аномалий развития сердечно-сосудистой системы, которая встречается в разных возрастных группах (Chadha S.L. et al., 2001; Ahmad R. et al., 2002; Miyague N.I. et al., 2003; Smitha R. et al., 2006; Sani M.U. et al., 2007).

То обстоятельство, что в первые недели жизни ребенка функционируют фетальные шунты, также должно учитываться при проведении эпидемиологических исследований. Так, при изучении распространенности ВПС у новорожденных открытый артериальный проток рекомендуют регистрировать у детей старше 10 дней или, если гестационный возраст ниже 37 недель, - старше 3 месяцев (Guitti J.C.S., 2000). Распространенность открытого артериального протока изучена за длительный период времени - с 1935 по 1994 г.г. (Grech V. et al., 1999). В период с 1980 по 1994 г.г. показатель частоты этой формы ВПС составил 0,2 на 1000 новорожденных, который в течение указанного периода варьировал от 0,09 до 2,11. Установлено, что в течение исследуемого периода

значительно снизился возраст постановки диагноза и проведения хирургической коррекции.

Оценка частоты пороков развития сердечно-сосудистой системы может зависеть от использования эхокардиографии для постановки диагноза, различных критериев диагноза (например, не регистрируются небольшие дефекты перегородок). Закрытие дефектов перегородок небольших размеров у пациентов может происходить самостоятельно в разном возрасте, что также вносит вклад в изменение показателей распространенности. Наличие диагностических возможностей, интерес специалистов к проблеме – обстоятельства, также оказывающие значительное влияние на показатели распространенности ВПС в различных возрастных группах населения.

Увеличение числа пациентов с ВПС, по мнению отдельных исследователей, происходит также из-за роста количества рождений, связанных с увеличением возраста матери и терапевтических вмешательств в течение первого триместра беременности (Marelli A.J. et al., 2007). Распространенность определенных форм пороков развития сердечно-сосудистой системы может существенно корректироваться из-за проведения пренатальной диагностики (в тех случаях, когда диагностика сложных ВПС у плода приводит к прерыванию беременности).

Введение и развитие методов пренатальной диагностики позволяет многие пороки развития выявлять у плода на ранних сроках и в некоторых случаях прерывать беременности плодом с ВПР. Как следствие, происходит изменение распространенности и спектра пороков развития, регистрируемых у новорожденных (Marelli A.J. et al., 2007). Элиминация летальных и приводящих к тяжелой инвалидности форм пороков развития является важной с точки зрения снижения частоты указанной патологии у новорожденных. В то же время, если говорить о распространенности ВПР в популяции, важно учитывать и случаи прерванных беременностей по медицинским показаниям в связи с выявлением пороков развития. Исключение из оценок частот ВПР этой части информации приводит к занижению величины генетического груза популяций, что, следовательно, может сказаться на выявлении причин, приводящих к ВПР.

Следовательно, для того, чтобы адекватно оценить состояние популяций по грузу ВПР, нужно учитывать весь их спектр, включая элиминированные плоды с аномалиями развития и выявленные в различных (в том числе и старших) возрастных группах (Wellesley D. et al., 2005). Такой подход по учету случаев ВПР, диагностированных пренатально, используется во многих национальных, международных регистрах (Boyd P.A. et al., 2011; http://www.eurocat-network.eu/; Демикова Н.С., Кобринский Б.А., 2011).

Как говорилось выше, в настоящее время, с введением на территории Российской Федерации эпидемиологического мониторинга ВПР, регистрируются те формы пороков развития, которые диагностируются у новорожденных, в первые дни и недели жизни ребенка. В случаях, когда ВПР диагностируются в старшие возрастные периоды, такие пациенты часто остаются под наблюдением специалистов (педиатров, хирургов, ортопедов, кардиологов и врачей других специальностей), и практически всегда - вне внимания врача-генетика. В системе эпидемиологического мониторинга ВПР в настоящее время отсутствует учет ВПР в различные возрастные периоды, что не дает возможности объективно оценить распространенность ВПР в популяции.

1.4. Пренатальная диагностика врожденных пороков развития

В конце 80-х годов прошлого века в практическом здравоохранении с развитием медико-генетической службы были внедрены методы пренатальной диагностики. Увеличение эффективности пренатальной диагностики и количества прерываний беременности плодом с пороками развития ведет к снижению младенческой смертности от врожденных аномалий (Liu S. et al., 2002; Khoshnood B. et al., 2005; Мурзабаева С.Ш., 2010).

Проведение пренатальной диагностики позволяет выявлять ВПР у плодов до рождения и, с точки зрения влияния пренатальной диагностики на частоту ВПР, можно выделить следующие тенденции:

1. В настоящее время на пренатальном уровне у плода могут выявляться ряд ВПР и такие беременности, при своевременном выявлении, прерываются. Это - вторичный уровень профилактики ВПР и он способствует снижению частоты соответствующих пороков развития у новорожденных. Уровень снижения частоты регистрации этих ВПР, в свою очередь, позволяет оценивать эффективность мероприятий пренатальной диагностики. Но все случаи пренатально выявленных пороков развития и прерванных беременностей плодами с ВПР должны быть учтены при оценке груза врожденных пороков развития в популяции.
2. Если говорить об отягощенности ВПР в популяции в целом, то важно учитывать также те пороки развития у плодов, которые приводили к самопроизвольному прерыванию беременности и, вследствие этого не регистрировались у новорожденных. В этих случаях также может быть информативна ультразвуковая диагностика, а также данные патологоанатомических заключений всех случаев самопроизвольного прерывания беременности. Учет этих форм ВПР позволяет более объективно оценить их распространенность в популяции и уточнить величину генетического груза. Кроме того, можно будет определить группы пациентов, которым необходимо медико-генетическое консультирование и наблюдение врача-генетика.

Как отмечалось выше, использование методов пренатальной диагностики оказывает существенное влияние на выявляемость ВПР: для определенных форм пороков развития за счет их элиминации при проведении пренатальной диагностики возможно изменение показателей частоты на популяционном уровне. В значительной степени это касается некоторых конкретных форм ВПР (пороки развития ЦНС, множественные ВПР и другие). Так, в работе, по исследованию эффективности методов пренатальной диагностики, выполненной в г. Томске, было показано 1,5-кратное снижение за 10-летний период (1990-1999 г.г.) частоты нескольких форм ВПР у новорожденных (анэнцефалии, спинномозговой грыжи, множественных ВПР) и синдрома Дауна (Филиппова М.О., 2001).

Распространенность указанных форм у новорожденных уменьшилась в период проведения мероприятий пренатальной диагностики (1995-1999 г.г.) по сравнению с периодом, когда диагностика не проводилась (1985-1989 г.г.).

Данные научных публикаций показывают увеличение количества диагностируемых пороков развития и хромосомных нарушений у плодов (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). В связи с этим возникает потребность в достоверной информации о риске их возникновения и связи аномалий развития с хромосомными дефектами, что необходимо для проведения медико-генетического консультирования (Maarse W. et al., 2012).

Во внутриутробном периоде развития диагностические возможности для разных пороков развития отличаются. Исследование распространенности ВПС проведено на основе регистров врожденных аномалий 16-ти европейских стран (3300000 родившихся в период с 2000 по 2005 год) (Dolk H. et al., 2011). По этим данным общая распространенность ВПС составила 8,0 на 1000 (учитывались пороки развития сердечно-сосудистой системы среди новорожденных, мертворожденных, плодов с 20 недель гестации и выше и все случаи прерывания беременности плодом с ВПР), среди живорожденных - 7,2. Распространенность нехромосомных ВПС составила 7,0 на 1000 родов. Перинатальная смертность среди детей, родившихся с ВПС, составила 3,6%, 20% случаев были диагностированы пренатально и 5,6% беременностей плодом с ВПС - прерваны. Авторы отмечают необходимость инвестирования в первичную профилактику этой патологии, исследования этиологии и патогенеза с целью уменьшения бремени (экономического, социального, психологического) для семьи и общества.

На основе региональных и национального регистров врожденных аномалий Англии и Уэльса (British Isles Network of Congenital Anomaly Registers – BINOCAR) проводится мониторинг пренатального выявления врожденных аномалий плода (Kurinczuk J.J. et al., 2010; Boyd P.A. et al., 2011). Наиболее частыми были: группа тяжелых пороков развития сердечно-сосудистой системы

(14,1 на 10000 родившихся) и расщелины губы и/или неба (9,7 на 10000 родившихся), меньшая частота отмечена для двусторонней агенезии почек. Показатель выявляемости в пренатальный период для различных форм ВПР варьировал в разных пределах: для анэнцефалии – от 98,9 до 100%, гастрошизиса – от 93,5 до 100%, для пороков развития сердечно-сосудистой системы – от 43,5 до 65,2%. Сходные результаты получены специалистами при оценке точности пренатального выявления ВПР в медицинских учреждениях стран Южной Америки: Аргентины, Бразилии, Чили, Венесуэлы (Campaña H. et al., 2010). Данные о пренатальном выявлении ВПР позволяют проводить сравнение полученных результатов между популяциями, оптимально планировать ресурсы для оказания медицинской помощи. Помимо этого, сведения об исходах беременностей при выявлении порока развития у плода важны для медико-генетического консультирования - они дают возможность помочь родителям в принятии обоснованных решений.

Анализ выявляемости различных форм ВПР при проведении мероприятий пренатальной диагностики в условиях эпидемиологического мониторинга необходим для обнаружения тенденций изменения распространенности пороков развития у новорожденных и плодов с ВПР (выявленных в пренатальном периоде с последующим прерыванием этой беременности). Учет ВПР на пренатальном уровне ведет к более объективной оценке груза пороков развития, позволяет определить возможности его коррекции и снижения частоты этой патологии у новорожденных детей. Эта информация является крайне важной и для установления причин формирования врожденных пороков развития.

1.5. Генетическая гетерогенность врожденных пороков развития

Для определения тактики ведения пациента с пороками развития и для прогноза заболевания важно установить причину, которая привела к развитию патологии. По этиологии врожденные пороки развития являются гетерогенной группой. Причиной их возникновения могут быть тератогенные воздействия,

хромосомные нарушения, генные мутации, неблагоприятные сочетания аллельных вариантов генов (Лазюк Г.И., 1991; Brouillard P. et al., 2007; Thienpont B. et al., 2007; Attali R. et al., 2009; van Gelder M.M.H.J. et al., 2010; Brouillard P. et al., 2013). И с научной, и с медицинской точки зрения важно как вскрыть причины возникновения определенных форм ВПР, так и оценить генетическую гетерогенность различных нозологических форм.

Значительная часть хромосомных нарушений приводит к развитию ВПР. Хромосомные аномалии встречаются у 50% плодов, погибших внутриутробно, и у 0,5% живорожденных. Среди новорожденных с хромосомными аберрациями (ХА) преобладают анеуплоидии по половым хромосомам и трисомия по 21 хромосоме (синдром Дауна) (Джонс К.Л., 2011).

Wellesley D. с соавторами (2012) опубликовали сведения о распространенности и структуре хромосомных аномалий в Европе за 2000-2006 годы. Оценка частоты ХА была проведена среди живо- и мертворожденных с 20 недель гестации, индуцированных плодов с ВПР и детей до 1 года жизни на основе данных 16 регистров 11 европейских стран (Wellesley D. et al., 2012). Результаты, полученные при проведении исследования, представлены на рисунке 4.

Всего было зарегистрировано 10323 случая хромосомных нарушений, общая распространенность составила 43,8 на 10 000 рождений. Самыми частыми были числовые ХА (рис. 4.): трисомии по 21, 18 и 13 хромосомам, они наблюдались с частотой 23,0, 5,9 и 2,3 на 10 000 рождений соответственно (53%, 13% и 5% всех зарегистрированных хромосомных нарушений, соответственно). Анеуплоидии по половым хромосомам включали трисомии (5%) и моносомии (8%) по хромосоме X, их распространенность была 2,0 и 3,3 на 10 000 рождений соответственно. Остальные случаи хромосомных нарушений регистрировались реже – 7,4 на 10 000 рождений (17% всех выявленных случаев) и распределились следующим образом (рис. 5): частота триплоидии составила 1,26 на 10 000, другие варианты трисомий (полная и мозаичная трисомии, дополнительная кольцевая хромосома) – 0,86 на 10 000 рождений; маркерные хромосомы наблюдались с частотой 0,43 на

10 000 рождений: распространенность несбалансированных транслокаций, дупликаций и делеций была 0,94, 0,70 и 3,13 на 10 000 рождений, соответственно; группа, в которой были диагностированы делеции, является самой многочисленной среди рассматриваемых хромосомных аберраций и среди них половину составляют микроделеции.

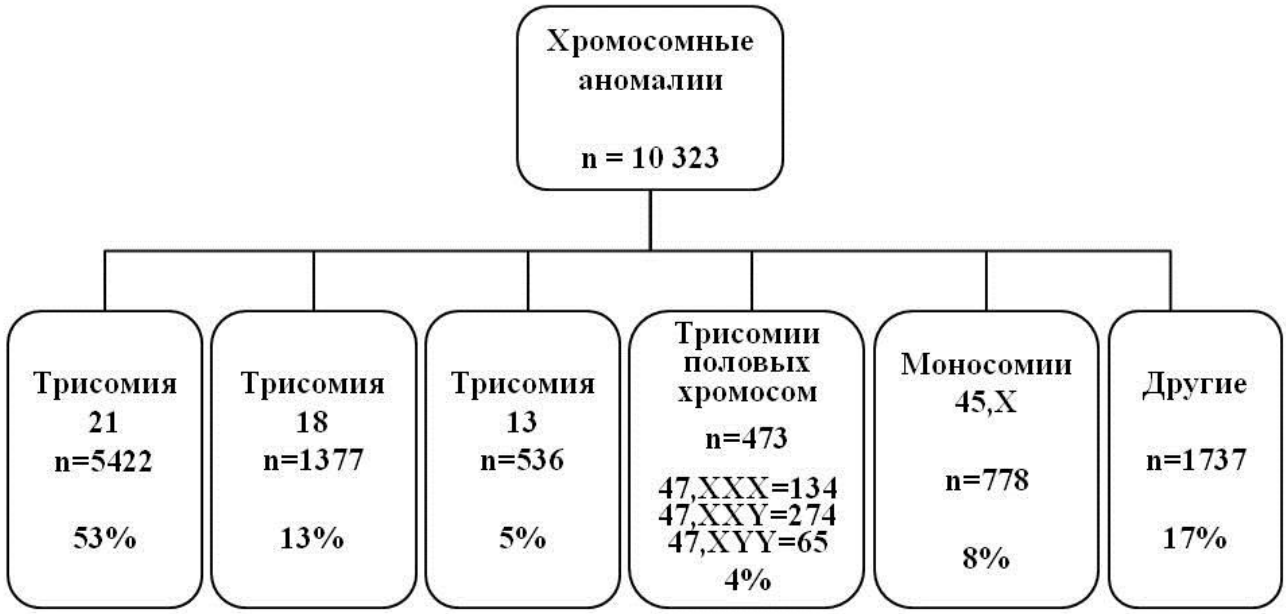


Рис. 4. Структура частых хромосомных аберраций, диагностированных у плодов и детей до 1 года по данным 16 европейских регистров, 2000-2006 г.г. (по Wellesley D. et al., 2012).

Полученные данные по распространенности хромосомных аномалий важны для определения количества семей, которым требуются консультации в перинатальном периоде и, возможно, более долгосрочное наблюдение (Wellesley D. et al., 2012).

Современные молекулярно-цитогенетические методы позволяют выявить нарушения, которые невозможно диагностировать при проведении стандартного цитогенетического анализа. Так, применение этих методов у пациентов с врожденными пороками сердца позволило установить наличие субмикроскопических нарушений у 30% обследуемых (Thienpont B. et al., 2007).

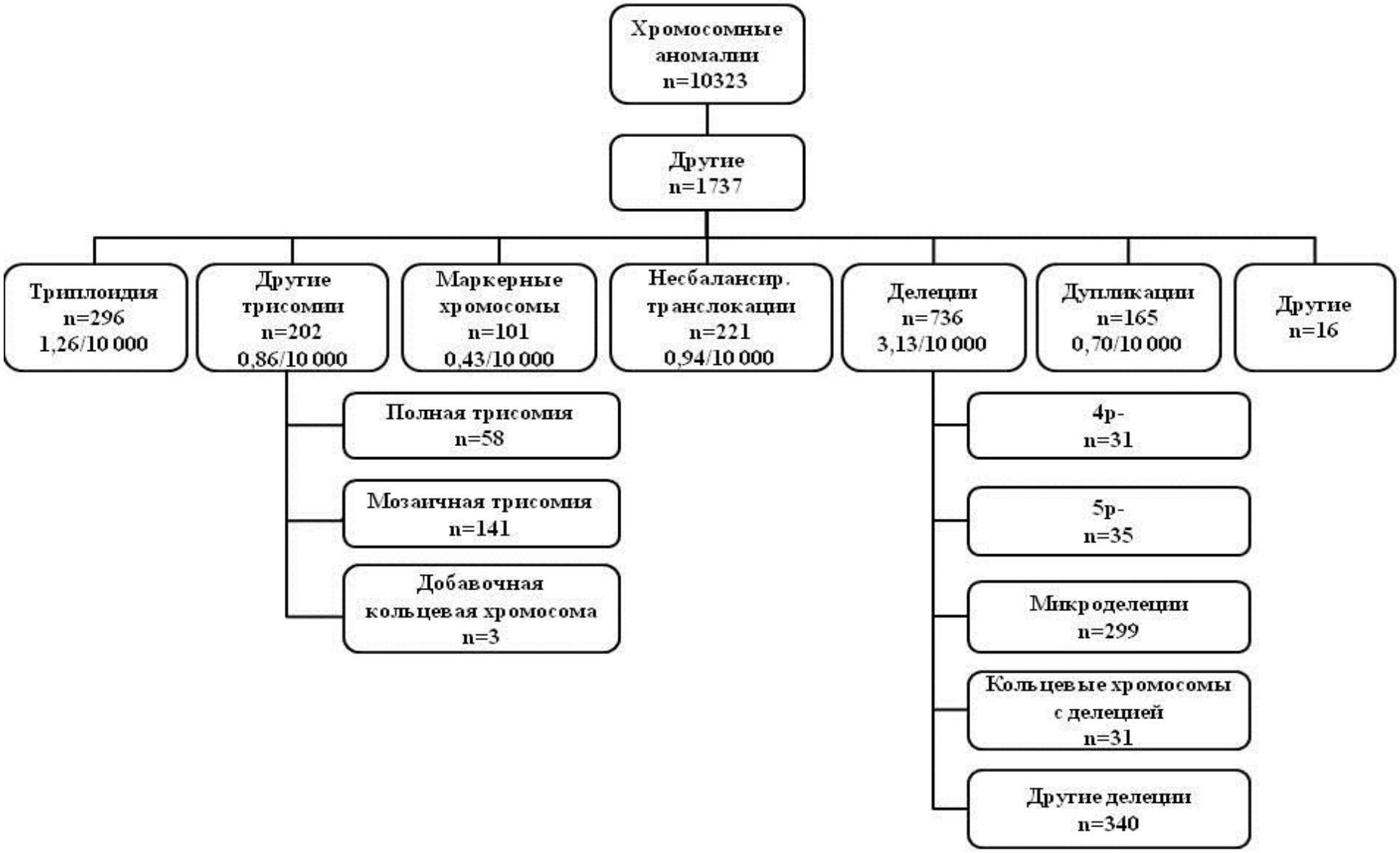


Рис. 5. Типы редких хромосомных аномалий у плодов и детей до 1 года по данным 16 европейских регистров (2000-2006 г.г.), их количество и частота (по Wellesley D. et al., 2012) (n – число зарегистрированных случаев).

Высокая частота субмикроскопических хромосомных аберраций на хромосоме 16 (в 13% случаев) установлена у пациентов с врожденными пороками глаз (Balikova I. et al., 2011). Молекулярно-цитогенетические методы диагностики субмикроскопических хромосомных аберраций (CGH, FISCH), как считают многие авторы, должны использоваться в каждом случае для установления этиологии ВПР (Dimitrov B.I. et al., 2010; Jaillard S. et al., 2011; Quelin C. et al., 2012; Elsayed G.M. et al., 2013).

Для значительной части изолированных форм пороков развития этиология не установлена, активно ведется поиск причин развития этой патологии. Поэтому в настоящее время интересы большинства исследователей связаны с изучением отдельных нозологических форм пороков развития с целью установления мутаций генов-кандидатов (Mills J.L. et al., 2008; Ferlin A.et al., 2008; Shi M. et al., 2009; Kuehl K. et al., 2010; van der Zanden L.F.M. et al., 2010; Letra A. et al., 2012).

Так, исследования в области эмбриологии и генетики позволили сделать предположение, что этиология расщелины губы, расщелины губы и неба отличается от этиологии расщелины неба (Murray J.C., 2002). Показана связь регионов 1p22, 8q24, 10q25.3, 17q22, 20q12 с несиндромальной расщелиной губы и/или неба в различных этнических группах (Birnbaum S. et al., 2009;. Beaty T.H. et al., 2010;. Mangold E. et al., 2010; Rojas-Martinez A. et al., 2010; Mostowska A. et al., 2010). Идентификация микроделеций в генах, выбранных в качестве кандидатных для несиндромальной расщелины губы и/или неба (*SUMO1, TBX1* и *TFAP2A*), свидетельствует об их возможном вкладе в развитие этой патологии (Shi M. et al., 2009).

В группе пациентов с врожденными пороками развития конечностей в 11% случаев были выявлены мутации в генах *GLI3*, *HOXD13* и локусе 7q36.3 (Furniss D. et al., 2009).

Установление возможных генетических причин формирования пороков развития центральной нервной системы (ЦНС) предпринимаются многими исследователями. Так, у пациентов с менингомиелоцеле изучен полиморфизм гена *GLUT1* (*SLC2A1*) (ген, кодирующий трансмембранный гликопротеин,

который осуществляет транспортировку глюкозы крови, локализован на хромосоме 1, 1p35-31.3). При прямом секвенировании гена установлены новые варианты, расположенные в 7 и 8 интроне, которые ассоциированы с риском менингомиелоцеле у пациентов европеоидного происхождения (Cormier C.M. et al., 2011).

По данным ряда исследователей свой определенный вклад в этиологию дефектов нервной трубки (ДНТ) вносят и генетические, и экологические факторы (Zhu H. et al., 2003; Detrait E.R. et al., 2005; Shang Y. et al., 2008). Попытки установления генетических факторов риска дефектов нервной трубки предпринята Wang J. с соавторами (2011). Проведенное исследование показало связь между I/D полиморфизмом (45-bp) в 3'-UTR гена *UCP2* (кодирует разобщающий белок 2, являющийся членом семейства митохондриальных белков-переносчиков анионов) и дефектами нервной трубки в провинции Шаньси, где их распространенность является самой высокой в Китае. Частоты аллелей I и генотипов ID и II были выше в группе пациентов с ДНТ, чем в группе контроля. По мнению авторов, полиморфизм *UCP2* является потенциальным фактором риска развития дефектов нервной трубки в исследуемой популяции. Между тем результаты подобного исследования среди ирландцев не показали такой связи (Mitchell A. et al., 2009). Не исключено, что эти различия могут быть следствием расовых, этнических особенностей.

С точки зрения исследователей привлекательным геном кандидатом для проведения скрининга риска ДНТ является *PARD3* (ген адаптера белка, участвующего в асимметричном делении клеток и поляризации клеточных процессов) (Gao Y. et al., 2012). Для изучения роли генетических вариантов гена *PARD3* в формировании риска ДНТ, было проведено исследование с использованием дизайна «случай-контроль» в регионе Китая с высоким уровнем распространенности ДНТ. Эта группа включала разные аномалии развития (анэнцефалия, спинномозговая грыжа, энцефалоцеле). Из 53 изученных однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) в гене *PARD3* обнаружено, что 6 SNP (rs2496720, rs2252655, rs3851068, rs118153230, rs10827337 и rs12218196) были

ассоциированы с ДНТ (p <0,05). После того, как анализ провели отдельно для каждой формы ВПР этой группы, значимая связь была установлена только для анэнцефалии. При анализе гаплотипов подтверждена связь между полиморфными вариантами *PARD3* и риском ДНТ.

Генетические факторы играют важную роль и в сложном многофакторном патогенезе врожденной гидроцефалии (Vogel P., et al., 2012). Убедительные данные о семейной агрегации врожденной гидроцефалии, которые свидетельствуют о существовании генетической компоненты в этиологии этой патологии, получены в популяционном исследовании, проведенном в Дании (1978-2008 г.г.). Частота врожденной гидроцефалии составила 1,1 на 1000 новорожденных, значительное увеличение риска рецидива наблюдаются для однополых близнецов, родственников первой и второй степени родства, коэффициент риска для которых составил 34,8, 6,2 и 2,2, соответственно (Munch T.N. et al., 2012).

Как уже обсуждалось выше, среди ВПР одной из самых многочисленных групп являются врожденные пороки сердца. Эта патология представляет интерес для исследователей еще и потому, что врожденные пороки сердца и сосудов имеют выраженное семейное накопление (предрасположенность). Выявление генетических факторов риска, в том числе генов-кандидатов, предрасполагающих к риску развития пороков развития сердечно-сосудистой системы, является актуальным направлением исследований (Postma A.V. et al., 2011, Tan H. L. et al., 2011).

Среди пороков развития регистрируются моногенные формы, ВПР могут быть многофакторной природы, а также следствием хромосомных нарушений, результатом воздействия тератогенов. В научной публикации Van der Zanden L.F. с соавторами (2012) обобщены данные с января 1995 по февраль 2011 года об исследовании этиологии гипоспадии, одного из частых пороков развития наружных мужских половых органов. Ассоциации с этой патологией были обнаружены с полиморфными вариантами ряда генов (*FGF8, FGFR2, AR, HSD17B3, SRD5A2, ESR1, ESR2, ATF3, MAMLD1, DGKK, Mid1, CYP1A1, GSTM1* и

GSTT1). В группах пациентов с гипоспадией были найдены мутации в генах различных генных сетей (*WT1, SF1, BMP4, BMP7, HOXA4, Hoxb6, FGF8, FGFR2, AR, HSD3B2, SRD5A2, ATF3, MAMLD1, Mid1* и *BNC2*). Кроме того, при исследовании экспрессии в качестве кандидатов для изучаемой патологии были идентифицированы новые гены - *CTGF, CYR61* и *EGF* (Van der Zanden L.F. et al., 2012). Однако большинство исследователей убеждены, что наличие одной мутации не является причиной большинства случаев гипоспадии. Формирование порока развития, скорее всего, зависит и от генетического фона в целом. По всей вероятности, имеет место эффект главного гена, который реализуется на определенном генетическом фоне, что подтверждает многофакторный характер патологии; факторы окружающей среды также вносят вклад в развитие гипоспадии (низкая масса тела при рождении, артериальная гипертензия у матери, преэклампсия, плацентарная недостаточность). Экзогенные вещества, влияющие на эндокринную систему, потенциально могут вызвать развитие гипоспадии, однако неясно, является ли это воздействие на человека достаточно сильным (Carmichael S.L.et al., 2013; Mavrogenis S. et al., 2013).

Преждевременные роды и низкий вес при рождении являются хорошо известными предикторами урогенитальных аномалий - крипторхизма и гипоспадии (Akre O. et al., 1999; Gatti J.M. et al., 2001; Biggs M.L. et al., 2002; Ghirri P. et al., 2002). Предположение о том, что общие факторы вызывают и задержку роста плода и урогенитальные аномалии, подтверждается последними научными публикациями (Jensen M.S. et al., 2012; Huisma F. et al., 2013; Van Rooij I.A. et al., 2013). По результатам обследования 934 538 мальчиков, родившихся живыми в Дании за 29-летний период (с 1 января 1980 года по 31 декабря 2008 года), показано, что крипторхизм и гипоспадия связаны с низким весом для срока гестации (как показателем задержки роста плода). Кроме того, авторы наблюдали сильную ассоциацию указанных пороков развития с преждевременными родами (Jensen M.S. et al., 2012). По мнению ученых, эта гипотеза также может распространяться и на другие состояния нарушений мужской репродуктивной функции пренатальной этиологии (Nassar N. et al., 2007; Jensen M.S. et al., 2012;

Serrano T. et al., 2013). Возможно, определение общих причинных факторов позволит выявить новое в этиологии урогенитальных пороков развития. Все же, несмотря на значительное количество работ по изучению этиологии гипоспадии, факторы риска этой патологии в большинстве случаев не установлены.

Пороки развития почек и мочевыводящих путей являются причиной тяжелой инвалидизирущей патологии у детей и взрослых. По данным Маковецкой Г.А. с соавторами (2000) у детей врожденные пороки развития мочевыводящей системы в 73% являются причиной инвалидности. Аномалии развития мочевыделительной системы диагностируются у 78% детей, страдающих хроническими заболеваниями почек и мочевыводящих путей (Пантелеева Е.Ю. с соавт., 2008). Пороки развития мочевыделительной системы встречаются как изолированные, входят в состав более 250 синдромов и регистрируются примерно в 30% случаев хромосомных аберраций (Kerecuk L. et al., 2008). Часть хромосомных нарушений является микроделециями или микродупликациями, что приводит к потере функции или избыточной активности в определенных генах (Portnoï M.F., 2009). В исследовании Brockschmidt A. с соавторами (2012) у пациентов с врожденными аномалиями почек и мочевыводящих путей установлено наличие микродупликации в хромосомном регионе 1q21.1, содержащий ген *CHD1L* (*ALC1*), кодирующий хроматин-ремоделирующий фермент. Авторы считают, что *CHD1L* играет важную роль в развитии почек и может рассматриваться как новый ген-кандидат нарушений их развития.

Таким образом, благодаря развитию современных технологий и методов диагностики за последние годы в понимании этиологии ряда врожденных пороков развития отмечается значительный прогресс. Однако до сих пор при систематизации ВПР исследователями используются классификации, которые не учитывают многочисленные причины формирования пороков развития. Так, при проведении эпидемиологических исследований для классификации ВПР используется Международная классификация болезней 10 выпуска (МКБ-10) (ICD-10: international statistical classification of diseases and related health problems, 2004). Врожденные аномалии развития, согласно МКБ-10, сгруппированы, в

основном, по анатомической локализации нарушений (класс XVII – врожденные аномалии, деформации и хромосомные нарушения). При применении этого подхода к систематизации не всегда учитывается этиология порока развития: к одной группе часто относят ВПР с одинаковыми фенотипическими проявлениями, независимо от причинного фактора.

Для эпидемиологических исследований, изучающих этиологию врожденных дефектов, английскими учеными предложена новая классификация, основанная на этиологическом принципе (Wellesley D. et al., 2005). По мнению авторов, это надежный, иерархический метод классификации ВПР для использования в регистрации, независимый от кодирования по МКБ-10 (табл. 9). Пороки развития с установленной этиологией - генетической причиной - отнесены в группы «C», «MD» и «ND». Так, группу «C» составили пороки развития, возникшие вследствие микроскопических визуализируемых несбалансированных хромосомных аномалий, а возникшие в результате субмикроскопических хромосомных нарушений отнесены к группе «MD». Случаи ВПР, к развитию которых привели доминантные мутации, возникшие *de novo,* составляют группу «ND». К группе «F» отнесены семейные случаи ВПР с неустановленной генетической причиной, но которая может предполагаться на основании анализа генеалогических данных. Для трех категорий ВПР - «S» «I» «M» - генетические причины также не установлены, и не исключена возможность спорадических случаев. Выделяют еще одну группу «T», в которую входят ВПР с выясненным тератогенным воздействием во время беременности.

Такой метод классификации позволяет группировать аномалии развития в соответствии с предполагаемой общностью их этиологии, и планировать специальные исследования, позволяющие уточнить причинный фактор в группах «S», «I» и «M». Исследование этиологии ВПР с использованием вышеописанного метода предполагает высокий уровень квалификации специалистов и наличие соответствующей лабораторно-диагностической базы.

Таблица 9

Классификация групп врожденных пороков развития

(из Wellesley et al., 2005)

Группы ВПР	Обозначение	Критерии включения в группу
Пороки развития, обусловленные числовыми и структурными аберрациями хромосом	C	Микроскопически визуализируемые несбалансированные хромосомные аномалии
Пороки развития, обусловленные микроделециями	MD	Все субмикроскопические хромосомных аномалий, включая микроделеции, а также однородительские дисомии и нарушение импринтинга
Пороки развития, обусловленные доминантными мутациями, возникающими *de novo*	ND	Аутосомно-доминантные заболевания, при которых частота возникновения *de novo* мутаций ≥90%
Пороки развития, выявленные более, чем у одного члена семьи	F	Семейные нарушения, нехромосомные и не включенные в группу ND
Комплекс пороков развития, являющийся синдромом	S	Несемейные и нехромосомные синдромы
Изолированные пороки развития	I	Изолированные аномалии: отдельные и/или в пределах одной системы
Множественные пороки развития (в пределах двух и более систем)	M	Множественные аномалии без установленного диагноза и сочетания ВПР, которые не являются синдромами
Пороки развития, обусловленные влиянием тератогенов	T	Воздействие во время беременности известных тератогенов и перенесенные специфические инфекции

Эпидемиологические данные о частоте микроделеционных синдромов ограничены, хотя эти показатели необходимы для оценки распространения и клинической картины различных вариантов делеций в популяции. В качестве примера можно привести синдром делеции 22q11.2 (вело-кардиофациальный синдром, синдром Ди Джорджи), имеющий широкий спектр фенотипических проявлений. Так, популяционное исследование синдрома делеции 22q11.2

проведено в Северной Атланте (США), распространенность синдрома была оценена за период с 1994 по 1999 г. по сведениям регионального регистра ВПР (Botto L.D. et al., 2003). Диагностировано 43 случая с делецией 22q11.2, распространенность этого синдрома составила 1 на 5950 рождений с вариациями в различных этнических группах: среди белых, чернокожих и азиатов – от 1:6000 до 1:6500, среди испанцев – 1:3800. В 81% случаев в состав синдрома входили врожденные пороки сердца: коарктация (стеноз) дуги аорты в 47% случаев, общий артериальный ствол – 19%, тетрада Фалло – 12%, транспозиция главных артерий – 2%, септальные вентрикулярные дефекты – 1,1%. Частота синдрома 22q11.2 составила 1:68 среди новорожденных, у которых ВПС был диагностирован после рождения.

Более раннее изучение синдрома, проведенное на севере Великобритании, позволило установить его частоту - 13:100 000 рождений (1:7692). Исследование показало, что среди хромосомных нарушений у пациентов с ВПС на первом месте была трисомия 21 хромосомы (синдром Дауна), на втором - делеция 22q11 (Goodship J. et al., 1998).

При изучении синдрома делеции 22q11.2 в Западной Швеции показано, что на оценку его частоты влияют квалификация и опыт специалистов, знание клинических проявлений заболевания. Так, распространенность синдрома 22q11.2 в регионе составила 18,1 на 100 000 новорожденных (1:5524), в то время как в г. Гетеборге, где формирование групп детей для диагностики проводилось врачами всех специальностей по специально разработанной анкете, этот показатель составил 23,4 (1:4273) (Óskarsdóttir S. et al., 2004). Авторы утверждают, что истинная распространенность синдрома может быть определена только при проведении популяционного скрининга, что стоило бы слишком дорого и является сомнительным с этической точки зрения. Оправданным является скрининг этой патологии только в специфических группах риска. Необходимо отметить, что широкий спектр клинических симптомов и полисистемный характер поражения, характерный для рассматриваемого синдрома (как и для большинства хромосомных и моногенных синдромов) указывает на

необходимость обследования пациентов разными специалистами. Эффективным в отношении раннего выявления указанной патологии является междисциплинарный подход: взаимодействие педиатров, генетиков, кардиологов, офтальмологов, гастроэнтерологов, психиатров, неврологов и других специалистов (Короленкова М.В., 2008; Lin A.E. et al., 2009).

В других исследованиях этой патологии показано, что частоты фенотипических проявлений при синдроме 22q11.2 различны у пациентов в возрасте до года и старше года (Антоненко В.Г., 2004). Рекомендации при обследовании таких пациентов для подтверждения либо исключения синдрома 22q11.2 разработаны группой английских исследователей (Greenhalgh K.L. et al., 2003).

Итак, установление причины формирования порока развития, диагностика генетических форм патологии является важной задачей. От этого зависит тактика ведения пациента – лечебные и реабилитационные, профилактические мероприятия, медико-генетическое консультирование.

1.6. Медико-генетическое консультирование и диспансеризация семей, имеющих больных с врожденными пороками развития

Диспансеризация семей с наследственной патологией является одной из организационных форм профилактики врожденных и наследственных болезней (Новиков П.В., 2004). Организация диспансерного наблюдения пациентов с пороками развития требует участия многих специалистов. Ведущую роль врача-генетика в междисциплинарном подходе при оказании помощи семьям, имеющих детей с пороками развития отмечают Lin A.E. с соавторами (2009): установление диагноза и выявление синдромальных форм, классификация и кодирование пороков развития, формирование баз данных и системы динамического наблюдения пациентов, установление факторов риска, разработка рекомендаций. Необходимым является систематическое наблюдение пациента врачом-генетиком: установление наследственного характера заболевания или выявление

синдромальных форм патологии позволяет скорректировать план профилактических, лечебных, реабилитационных мероприятий. В настоящее время недостаточно разработаны алгоритмы наблюдения и диспансеризации пациентов с врожденной и наследственной патологией, но работы такие проводятся (Пузырев В.П., 1988; Пузырев В.П. с соавт., 1993; Назаренко Л.П. с соавт., 1995; Назаренко Л.П., 1998; Кобринский Б.А. с соавт., 2000, Кобринский Б.А., 2006).

Эта проблема была рассмотрена на примере Томской области в отношении моногенной патологии и ВПР (Назаренко Л.П., 1998): при эпидемиологическом ретро- и проспективном исследовании распространенности ВПР в г. Томске за 17-летний период (1979-1995 г.г.) получены данные о динамике частоты и спектра ВПР у детей до 1 года жизни. В научном труде был обобщен опыт работы генетической клиники НИИ медицинской генетики СО РАМН, и на основании анализа этих результатов были разработаны **общие** принципы организации медико-генетической помощи в сибирском регионе.

Вопрос о необходимости разработки современных подходов к диспансеризации детей с ВПР поднимают специалисты различных профилей, в частности, при оказании помощи пациентам с врожденной патологией челюстно-лицевой области (Яковлев С.В., Дьякова С.В., 2004). Однако в основе диспансеризации пациентов с ВПР важным является «семейный подход». Диагностика, наблюдение, лечение пациентов с ВПР должно основываться на преемственности и взаимосвязи различных лечебно-профилактических учреждений. В структуре оказания лечебно-профилактической помощи семьям, имеющим больных с ВПР и наследственными заболеваниями, особое место занимает генетический диспансер (Пузырев В.П., 1988; Пузырев В.П. с соавт., 1993; Назаренко Л.П. с соавт., 1995).

В Московском НИИ педиатрии и детской хирургии был создан Федеральный генетический регистр – информационно-поисковая система, которая позволяет выполненять различные задачи для оказания медико-генетической помощи семьям с моногенными и хромосомными заболеваниями (Кобринский Б.А. с

соавт., 2000, Кобринский Б.А., 2006). Целью его создания являлось совершенствование профилактики и диспансеризации семей с наследственными и врожденными заболеваниями. Однако в настоящее время функционирует только информационно-аналитическая система «Мониторинг ВПР», обеспечивающая контроль за динамикой уровня определенного спектра пороков развития у детей в некоторых регионах Российской Федерации. Кроме функционирующего регистра (базы данных), и накопления данных с уточнением частоты врожденных пороков развития необходима постоянно действующая взаимосвязь специалистов регистра со специалистами клинических подразделений, осуществляющих наблюдение за пациентом. Кратность наблюдения, мониторинг показателей, характеризующих состояние пациента, изменения фенотипа пациента, формирование (развитие) симптомов синдромальных форм множественных ВПР, сопровождение семьи специалистом-психологом, проведение планового обследования в генетической клинике, проспективное медико-генетическое консультирование и, таким образом, влияние на репродуктивное поведение семьи – необходимые компоненты диспансеризации пациентов с ВПР. Важным является преемственность между этапами диспансеризации и специалистами, осуществляющими наблюдение.

Необходимо отметить, что процитированные выше исследования распространенности и динамики ВПР (Назаренко Л.П. с соавт., 1995; Назаренко Л.П., 1998; Кобринский Б.А. с соавт., 2000) проводились более 10-15 лет назад, в конце прошлого столетия, когда не были широко доступны проспективное медико-генетическое консультирование и пренатальная диагностика, возможности которой в настоящее время значительно расширились. За этот период времени накопились многочисленные данные о распространенности и этиологии ВПР, требующие рассмотрения и обобщения. Кроме того, изменились условия эпидемиологического мониторинга ВПР, спектр учитываемых аномалий развития, поэтому необходимо проведение исследования частоты и динамики ВПР с учетом новых знаний, изменившихся условий и подходов к формированию групп риска по врожденной и наследственной патологии. Становится актуальным

вопрос оказания специальной помощи семьям, имеющим больных с ВПР, с учетом региональных особенностей этой патологии (частоты, спектра, наиболее частых причин возникновения пороков развития) (Corsello G., Giuffrè M., 2012).

В заключение нужно сказать, что при исследовании распространения и динамики ВПР у исследователей часто возникают проблемы сопоставимости полученных данных с результатами многочисленных исследований, проводимых в других территориальных группах населения, проживающих в разных регионах мира. Эта ситуация связана с тем, что на оценку частоты ВПР в определенной степени могут оказывать влияние множество факторов, основные из которых были рассмотрены и обсуждены в настоящем обзоре. Так, имеют место территориальные различия частот ВПР в изучаемых выборках, обусловленные проживанием населения в разных регионах мира в неодинаковых условиях среды. Согласно данным научных публикаций, межэтнические отличия также вносят весомый вклад в различия показателей частоты некоторых форм ВПР между обследуемыми группами, имеющих разную национальную принадлежность. Учитывать нужно и то, когда и в какие временные периоды проводилось наблюдение за уровнем ВПР. Кроме того, применение новых методов диагностики врожденной патологии позволяет выявлять некоторые пороки развития в более раннем возрасте, в том числе и пренатально, и, соответственно, получать более высокие показатели их частоты в определенной возрастной группе. При изучении распространенности ВПР важно принимать во внимание онтогенетический аспект - при определении частоты одного и того же порока развития в разных возрастных когортах можно получить отличающиеся показатели. Необходимо также сказать о мероприятиях пренатальной диагностики, которые приводят к элиминации некоторых пороков развития в пренатальном периоде, и оказывающих определенную «коррекцию» уровня ВПР у новорожденных. Все эти аспекты важно оценить и учитывать при исследовании распространения и динамики пороков развития.

ГЛАВА 2.
МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведение настоящего исследования было одобрено Комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «НИИ медицинской генетики» СО РАМН.

2.1. Общая характеристика обследованного населения

В работе использованы данные по распространенности врожденных пороков развития у населения трех регионов Сибири: Томской области, Республики Хакасия и Республики Алтай (рис. 6). Эти территории расположены в юго-западной части Сибири и входят в состав Сибирского федерального округа Российской Федерации. Численность населения в указанных регионах и в их административных центрах представлена в таблице 10.

Таблица 10

Численность населения обследованных территорий

Регион	**Численность населения, чел.**
Томская область	1 045 500
г. Томск	483 800
Республика Хакасия	532 300
г. Абакан	171 100
Республика Алтай	972 700
г. Горно-Алтайск	53 500

Национальный состав населения регионов, в которых изучали распространенность ВПР, различен (табл. 11). В Томской области 90,84% населения – русские, в Республике Алтай 30,64% жителей являются представителями коренного населения (алтайцы), в Республике Хакасия 11,98% - хакасы.

Рис. 6. Территории Сибири, на которых проводилось генетико-эпидемиологическое исследование врожденных пороков развития: Томская область, Республика Хакасия и Республика Алтай

Таблица 11

Национальный состав населения обследованных территорий (%) (по результатам переписи населения, октябрь 2010 (http://worldgeo.ru/russia/)

Томская область		**Республика Хакасия**		**Республика Алтай**	
Русские	90,84	Русские	80,28	Русские	58,4
Татары	1,93	Хакасы	11,98	Алтайцы	30,64
Украинцы	1,6	Немцы	1,68	Казахи	5,97
Немцы	1,29	Украинцы	1,53	Теленгиты	1,17
Чуваши	0,56	Татары	0,73	Тубалары	0,76
Белорусы	0,51	Белорусы	0,47	Украинцы	0,71
Азербайджанцы	0,42	Чуваши	0,46	Кумандинцы	0,46

2.2. Источники эпидемиологических данных для оценки распространенности и динамики врожденных пороков развития

Материал для настоящего исследования собирался в ходе экспедиционных работ (Республики Хакасия, Республики Алтай), в которых принимал участие автор и сотрудники лаборатории наследственной патологии НИИ медицинской генетики СО РАМН (руководитель - доктор мед. наук, профессор Назаренко Л.П.). Дизайн настоящего исследования схематически представлен на рисунке 7. Сравнительный анализ частоты ВПР проводился среди новорожденных Республики Хакасия, Республики Алтай и Томской области за период времени с 1986 по 2001 годы. Для исследования зависимости оценок частоты ВПР и их динамики от метода регистрации, периода наблюдения и возраста обследуемых групп, анализа эффективности пренатальной диагностики использованы сведения о ВПР у новорожденных Томской области. Общий период наблюдения составил 33 года (1979-2011 г.г.). Изучение генетической гетерогенности пороков развития

челюстно-лицевой области проводилось в группе пациентов, которые проживали в Томской области.

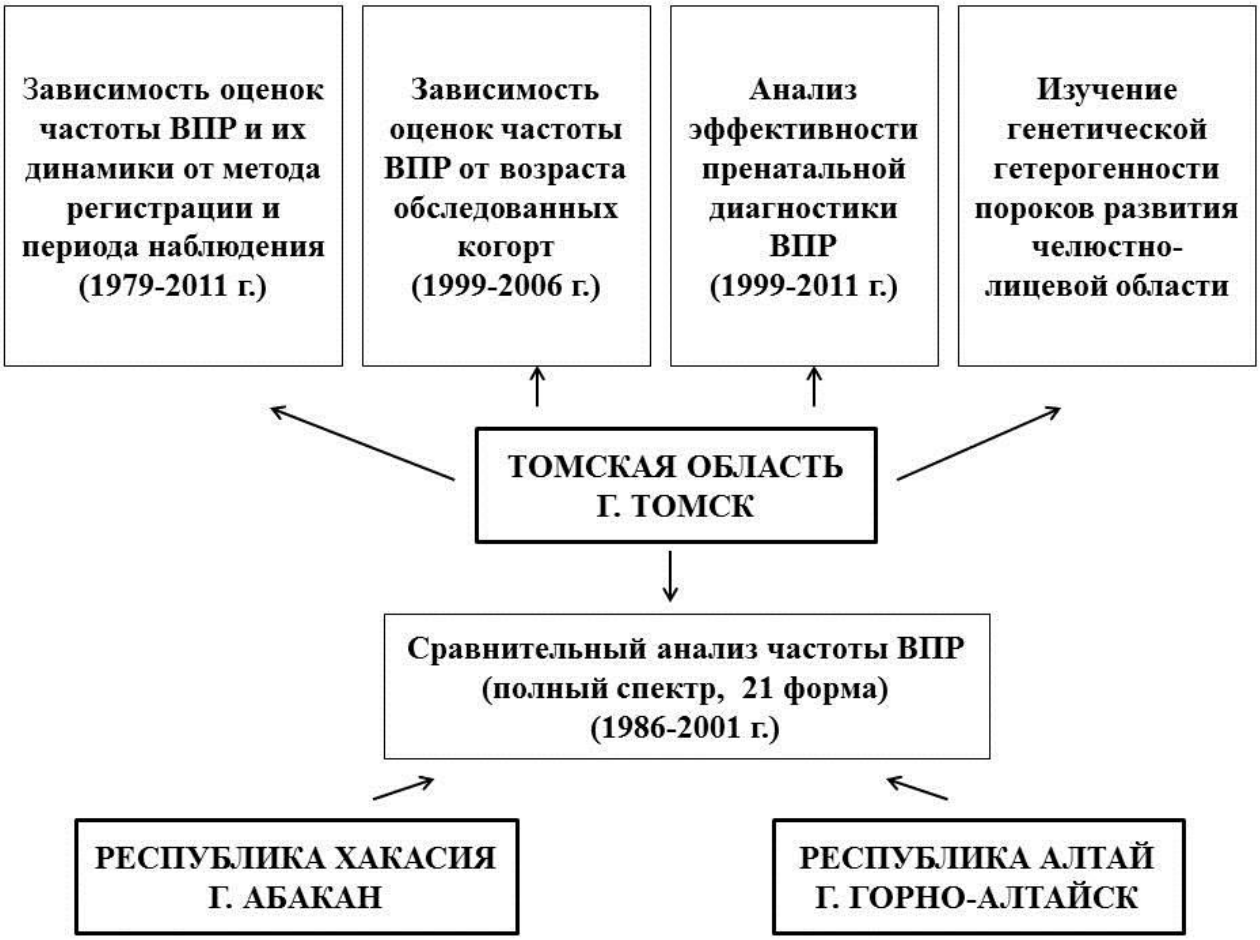


Рис. 7. Общий дизайн исследования.

Структура материала, который был проанализирован в настоящем исследовании, представлена на рисунке 8. В качестве источника эпидемиологических данных для изучения и **сравнительного анализа частоты ВПР** у новорожденных для Республики Алтай и Республики Хакасия использовались сведения архивов родовспомогательных учреждений («Истории развития новорожденных», форма №097/у, «Журналы отделения новорожденных», форма №102/у) и прозекторских служб («Протоколы патологоанатомических вскрытий», форма №013/у).

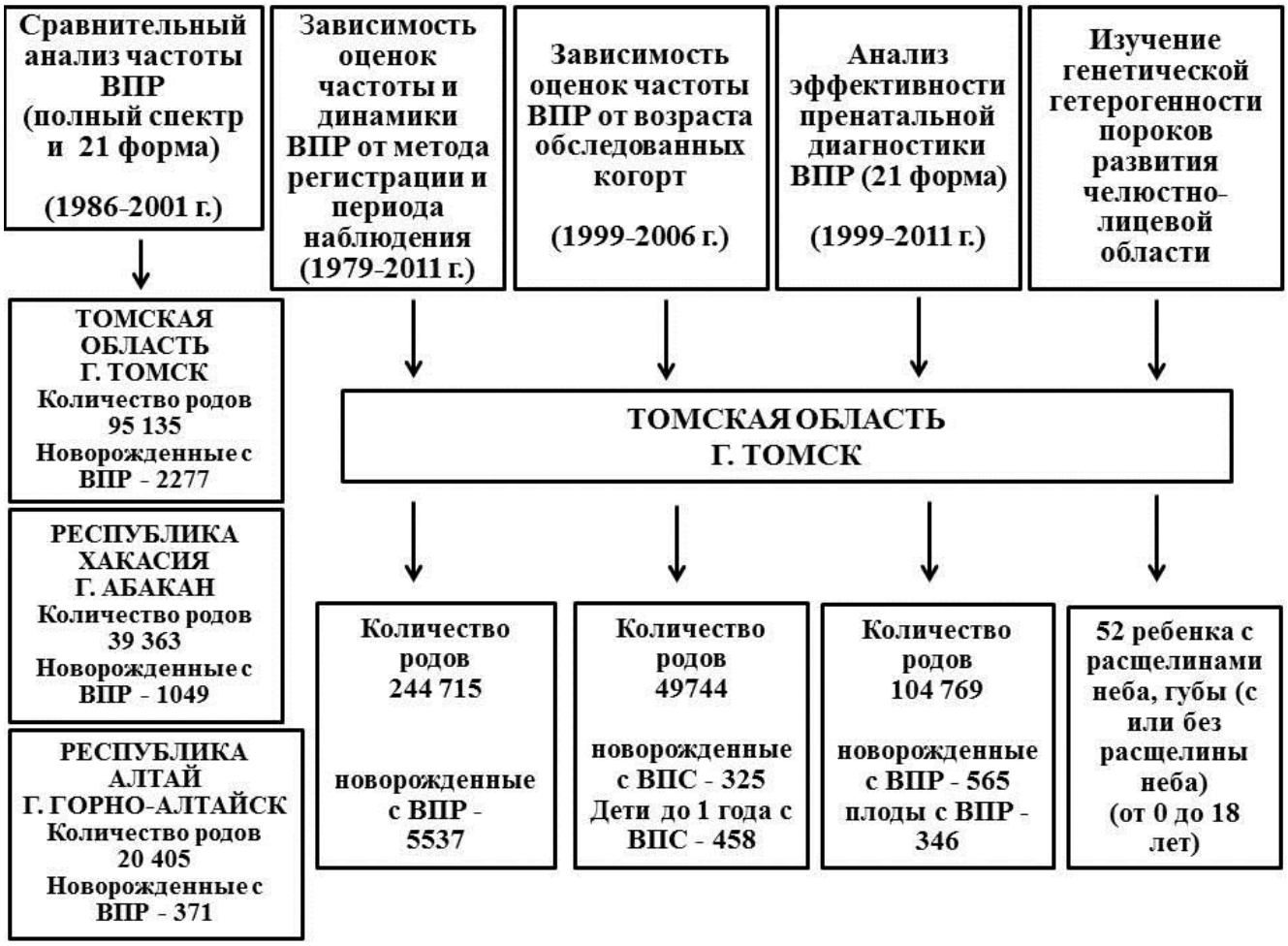


Рис. 8. Структура материала, использованного в настоящем исследовании

Учитывались все выявленные формы пороков развития (полный спектр ВПР) у живорожденных детей, а также пороки у мертворожденных, обнаруженные при патологоанатомическом исследовании, за период с 1986 по 2001 год (табл. 12). Для оценки распространенности полного спектра ВПР за этот же период в Томской области были использованы эпидемиологические данные Томского генетического регистра НИИ медицинской генетики СО РАМН. Все зарегистрированные нозологические формы ВПР были распределены по системам органов согласно классификации, предложенной Лазюком Г.И. (1991).

Таблица 12

Структура материала исследования (1986-2001 г.г.), использованного для сравнительного анализа частоты ВПР в трех сибирских регионах

Популяция	Число новорожденных	Число зарегистрированных ВПР	
		Полный спектр ВПР	21 форма ВПР
г. Томск	95135	2277	891
г. Абакан	39363	1049	329
г. Горно-Алтайск	20405	371	117
Всего	154903	3697	1337

Нужно отметить, что анализ ВПР проводился на двух уровнях: на уровне систем органов (полный спектр) и на уровне конкретных, четко очерченных нозологических форм пороков развития (группа пороков обязательного учета). Из всего массива данных была выделена группа врожденных пороков развития (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»). Согласно требованиям, учету подлежали:

- грубые «внешние» пороки развития, которые выявляются врачом при осмотре новорожденного ребенка;
- пороки внутренних органов с высоким уровнем летальности, выявляемые при проведении патологоанатомического исследования;
- изолированные и множественные ВПР у новорожденных детей, родители которых проживают на соответствующих обследованных территориях;
- в обязательном порядке регистрировались изолированные ВПР и множественные пороки развития (МВПР) как у живорожденных, так и мертворожденных детей с весом более 500 грамм при сроке беременности 22 и более недель.

Перечень пороков развития обязательного учета представлен в таблице 13.

Таблица 13

Пороки развития обязательного учета (21 форма ВПР)

№	Нозологическая форма
1.	Анэнцефалия
2.	Спинномозговая грыжа
3.	Энцефалоцеле
4.	Врожденная гидроцефалия
5.	Микротия (анотия)
6.	Расщелина неба
7.	Расщелина губы и/или неба
8.	Транспозиция крупных сосудов
9.	Гипоплазия левого сердца
10.	Атрезия пищевода
11.	Атрезия ануса
12.	Агенезия или дисгенезия почек
13.	Гипоспадия
14.	Эписпадия
15.	Экстрофия мочевого пузыря
16.	Редукционные пороки конечностей
17.	Диафрагмальная грыжа
18.	Омфалоцеле
19.	Гастрошизис
20.	Синдром Дауна
21.	Множественные ВПР

Эти же подходы – регистрация полного спектра ВПР у новорожденных и 21 форма пороков развития обязательного учета согласно требованиям мониторинга – использованы при изучении з**ависимости оценок частоты врожденных пороков развития и их динамики от метода регистрации и периода наблюдения** у новорожденных г. Томска (рис. 8). Временной интервал исследования составил 33 года: с 1979 по 2011 годы. За этот период было зарегистрировано 244715 рождений, новорожденных с ВПР – 5537, из них пороки развития обязательного учета – 1929.

Для выполнения поставленных задач все время наблюдения было разделено на два периода. С 1979 по 1998 год (далее по тексту обозначается как «первый период») использованы данные Томского генетического регистра НИИ медицинской генетики СО РАМН. С 1999 по 2011 годы (далее по тексту обозначается как «второй период») анализировались данные мониторинга ВПР в Томской области.

Объектом исследования при оценке **эффективности пренатальной диагностики** были плоды с ВПР (выявленные в пренатальном периоде с последующим прерыванием этой беременности) и новорожденные дети (рис. 8). Для анализа использовались данные мониторинга ВПР в Томской области, учитывались пороки развития обязательного учета (21 форма) в двух группах: у новорожденных детей и плодов (табл. 13). Временной период изучения эффективности мероприятий пренатальной диагностики составил 13 лет: с 1999 по 2011 год. За это время было зарегистрировано 104 769 рождений; 346 плодов, у которых были диагностированы пороки развития обязательного учета и 565 новорожденных детей. В настоящем исследовании использованы несколько оценок частоты пороков развития: ВПР у новорожденных; ВПР у плодов, которые были выявлены в пренатальном периоде и в последующем эта беременность была прервана (**Пл-ВПР**); и общая частота ВПР в группе, объединяющей плоды и новорожденных - **Σ(Пл-ВПР+Н)**.

Изучение **зависимости оценок частоты врожденных пороков развития от возраста обследованных когорт** проводилось в двух группах детей с врожденными пороками развития сердечно-сосудистой системы: у новорожденных и детей в возрасте 1 год (рис. 8). Материалом исследования послужили данные мониторинга ВПР в г. Томске с 1999 по 2006 год. Была сформирована база данных, в которую вносились сведения из извещений и анкет на ребенка с врожденным пороком развития сердечно-сосудистой системы, полученные из родильных домов, детских стационаров, поликлиник и патологоанатомического отделения. Дополнительно были проверены сведения о детях, состоящих на учете у кардиолога в детских поликлиниках г. Томска по

месту жительства. Анализировались все случаи ВПС у детей в возрасте до 1 года, а также пороки развития ССС у мертворожденных и умерших детей. Случаи, когда диагноз ВПС, поставленный новорожденному в родильном доме, не был подтвержден другими источниками, исключались из исследования. Все формы ВПС были систематизированы согласно Международной классификации болезней 10 пересмотра (МКБ-10).

Изучение **генетической гетерогенности пороков развития** челюстно-лицевой области и исследование эффективности применения этиологической классификации ВПР при медико-генетическом консультировании проводилось в группе детей с расщелинами губы с или без расщелины неба, расщелинами неба и множественными ВПР, в составе которых были указанные пороки развития (рис. 8).

Численность выборки - 52 ребенка (в возрасте от 0 до 18 лет), все пациенты были жителями г. Томска и Томской области. 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 сгруппированы согласно МКБ-10 и отнесены к двум группам класса «Врожденные аномалии» G35-37 (расщелины неба, расщелины губы, расщелины губы и неба) и G87.7 (множественные ВПР, в составе которых были указанные пороки развития).

2.3. Методы, использованные для верификации диагноза при изучении генетической гетерогенности пороков развития челюстно-лицевой области (методы подтверждающей диагностики)

С целью уточнения диагноза в группе детей с расщелинами губы с или без расщелины неба, расщелинами неба и множественными ВПР (в составе которых были указанные пороки развития) применяли клинико-генеалогический, цитогенетический, молекулярно-цитогенетический методы исследования. Для верификации диагноза заболевания использовались справочная литература и

электронные ресурсы (Козлова С.И., Демикова Н.С., 2007; De Grouchy J., 1984; OMIM ™, Online Mendelian Inheritance in Man. WEB: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcqi?db=OMIM; Schinzel A., 2001; Кеннет Л. Джонс, 2011). Общая схема обследования детей с лицевыми расщелинами показана на рисунке 9.

Рис. 9. Схема обследования пациентов с расщелинами неба, расщелинами губы с или без расщелины неба.

Клинико-генеалогический анализ включал изучение наследственного анамнеза пробанда, составление и подробный анализ родословной.

Цитогенетическая верификация диагноза у детей с расщелинами губы с или без расщелины неба, расщелинами неба и множественными ВПР (в составе которых были указанные пороки развития)проводилась сотрудниками клинико-диагностического отделения генетической клиники ФГБУ «НИИ МГ» СО РАМН

(руководитель канд. мед. наук Пузырев К.В.). Цитогенетические препараты получали из лимфоцитов периферической крови, культивированных в течение 72 часов в соответствии с общепринятой методикой, для дифференциального окрашивания хромосом использовали трипсиновый метод – G-метод (Захаров А.Ф. с соавт., 1982).

Молекулярно-цитогенетические исследования были выполнены сотрудниками лаборатории цитогенетики ФГБУ «НИИ МГ» СО РАМН (руководитель доктор биол. наук Лебедев И.Н.).

Для определения локализации центромерных последовательностей на хромосомах, вовлеченных в транслокацию между Х хромосомой и аутосомой, применяли FISH с использованием центромероспецифичных зондов D13Z1/D21Z1 и DXZ1. Зонды получали методом ник-трансляции плазмидного ДНК-вектора, содержащего вставки центромерных альфа-сателлитных последовательностей соответствующих хромосом. Плазмидную ДНК выделяли с помощью набора Wizard Minipreps, согласно инструкции производителя (Promega, США). В качестве дНТФ, несущих флуоресцентные группировки, применяли флуоресцеин-12-dUTP для D13Z1/D21Z1 и TAMRA-5-dUTP для DXZ1 (БиоСан, г. Новосибирск). Гибридизацию *in situ* проводили в соответствии со стандартным протоколом с незначительными модификациями (Тимошевский В.А. с соавт., 2006). Гибридизацию ДНК-зондов с хромосомными мишенями вели в течение 15-18 часов при 37^{o}С в термостатированной влажной камере ThermoBrite (Abbott Molecular). Контрастную окраску препаратов осуществляли с помощью раствора DAPI в конечной концентрации 0,3 мкМ.

При медико-генетическом обследовании детей с пороками развития челюстно-лицевой области была применена классификация пороков развития, основанная на этиологическом принципе (табл. 9), предложенная английскими исследователями (Wellesley D. et al., 2005).

2.4. Статистические методы анализа

Полученные данные обработаны с помощью общепринятых методов статистического анализа - расчета основных статистик (средней, ошибки средней, дисперсии, среднего квадратического отклонения, асимметрии и эксцесса), анализа рядов распределений, корреляционного и регрессионного анализов, сравнения статистических совокупностей (t-критерия Стьюдента и χ^2-критерия Пирсона). С этой целью был использован пакет статистических программ «STATISTICA» (версия 5.0, «StatSoft», США). Статистически значимыми считали различия для при $p<0,05$.

С целью выявления дополнительных закономерностей, позволяющих сделать выводы о **различиях частоты регистрации ВПР у новорожденных детей в изучаемых популяциях**, был использован инструментарий дискриминантного анализа (Урбах В.Ю., 1975; Реброва О.Ю., 2002) в пакете Statistica 7.0. Одна из начальных операций дискриминантного анализа, как и многих других методов многомерного анализа данных, состоит в нахождении двух новых переменных, называемых каноническими. Эти новые переменные дают возможность наглядно увидеть сходство или различие между объектами, заданными точками в исходном пространстве признаков (Ефимов В.М., Ковалева В.Ю., 2008). В настоящей работе под понятием «объект» подразумевается каждая из исследуемых популяций, а каждая точка на координатной плоскости – единичное значение частоты каждой группы (в случае анализа полного спектра ВПР) или формы ВПР (при анализе 21 формы). Найденные новые переменные обозначены как «Дискриминантная ось 1» и «Дискриминантная ось 2». Для выяснения вопроса о величине вклада каждого исходного признака (группы или формы ВПР) в каждую из двух новых полученных переменных, были вычислены так называемые стандартизированные коэффициенты канонических вариант. Значения стандартизированных коэффициентов были представлены графически в виде точек на диаграмме рассеяния относительно дискриминантных осей.

Для количественной оценки степени обнаруженных различий между исследуемыми совокупностями объектов (значениями частот ВПР) использовался показатель, называемый расстоянием Махаланобиса (Ефимов В.М., Ковалева В.Ю., 2008).

Для исследования **динамики частот ВПР** был использован метод визуализации: проводилось построение диаграмм рассеяния в программе Statistica (StatSoft, Inc. STATISTICA for Windows (Computer program manual)). Диаграммы рассеяния используются для выявления причинно-следственных и иных связей между изучаемыми признаками. При этом в каждом случае 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 10 (1999-2008 г.г.). Для оценки средних тенденций строили линейные регрессионные модели, используя для визуального анализа линии тренда.

При анализе **эффективности пренатальной диагностики** показатели частоты ВПР у новорожденных и плодов с ВПР (которые были выявлены в пренатальном периоде и в последующем беременность была прервана) рассчитывались по формулам, предложенными Европейским регистром ВПР (EUROCAT. Instructions for the Registration and Surveillance of Congenital Anomalies, 2005):

$$Частота\quad ВПР = \frac{Число\quad случаев\quad ВПР\quad (LB + FD)}{Число\quad рождений\quad (LB + FD)} \times 1000$$

$$Частота\quad IA = \frac{Число\quad случаев\quad IA}{Число\quad рождений\quad (LB + FD)} \times 1000 \quad ,$$

где: LB – живорожденные;

FD – мертворожденные;

ІА – индуцированные аборты (прерванные беременности по поводу пренатально выявленных ВПР плода в любом сроке гестации).

Для комплексной **оценки динамики частот врожденных пороков сердца** по годам использовался R критерий Спирмана (Лакин Г.Ф., 1990). С целью устранения последствий множественных сравнений применяли поправку Бонферрони.

Статистическая обработка данных проводилась совместно с Куровским А.В., кандидатом биологических наук, заведующим лабораторией биофизики мембран ОСП НИИ биологии и биофизики Томского государственного университета, доцентом кафедры экологической и сельскохозяйственной биотехнологии Биологического Института Томского государственного университета.

ГЛАВА 3.
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ В СИБИРСКИХ РЕГИОНАХ

3.1. Сравнительный анализ частоты регистрации и спектра врожденных пороков развития у новорожденных в Томской области, Республике Алтай и Республике Хакасия

В настоящем разделе представлены результаты изучения частот ВПР, которые были зарегистрированы у новорожденных детей в городских популяциях разных территориальных групп Сибири (Томской области, Республике Хакасия и Республике Алтай за 1986-2001 годы) проанализированы частота полного спектра ВПР и пороков развития обязательного учета в указанных популяциях, оценена зависимость частоты и динамики ВПР от метода регистрации, периода наблюдения и возраста обследуемых групп.

3.1.1. Частота и структура полного спектра врожденных пороков развития

В настоящем исследовании определены частоты полного спектра ВПР у новорожденных детей в трех этно-территориальных группах населения. В таблице 14 (и далее в таблице 16) приведены средние значения частоты ВПР и стандартная ошибка среднего. Не установлено статистически значимых различий между сравниваемыми популяциями по частоте пороков развития центральной нервной, сердечно-сосудистой, дыхательной и костно-мышечной систем, последа и эндокринных желез (табл. 14). Среднее значение частоты пороков половых органов, зафиксированное у новорожденных г. Абакана, более чем в два раза превышает аналогичные показатели у новорожденных городов Томск и Горно-Алтайск ($p<0,001$).

Таблица 14

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: **p_1** - уровень значимости отличий между частотами порока развития у новорожденных детей в городах Томск и Абакан; **p_2** – уровень значимости отличий между частотами порока развития у новорожденных детей в городах Абакан и Горно-Алтайск; **p_3** - уровень значимости отличий между частотами порока развития у новорожденных детей в городах Горно-Алтайск и Томск.

Причин различий частоты пороков половых органов в указанных этно-территориальных группах может быть множество. Следует констатировать тот факт, что среди новорожденных Республики Хакасия отмечается более высокая, чем в других популяциях, частота адреногенитального синдрома, одним из симптомов которого являются аномалии развития наружных половых органов. По результатам неонатального скрининга в 2007-2011 г.г. частота адреногенитального синдрома в республике составила 1:4287 (Маркова Е.В. с соавт., 2012). В работе Forest M.G. (2004) частота адреногенитального синдрома у новорожденных детей в разных популяциях варьирует от 1:10000 до 1:15000. Показатель частоты указанного синдрома у новорожденных в Российской Федерации находится на уровне 1:8772 (Новиков П.В., 2013), в Краснодарском крае несколько ниже – 1:7617 (Матулевич С.А., 2009).

Пороки развития кожи и ее придатков у новорожденных г. Томска выявляются чаще, чем в других исследованных группах ($p<0,001$). Частота пороков развития лица и шеи, множественных ВПР 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 ($p<0,05$). Оценки частоты пороков развития мочевой системы у новорожденных детей статистически значимо отличаются между всеми тремя исследуемыми популяциями ($p<0,01$): максимальные в г. Абакане – 3,070‰, минимальные в г. Горно-Алтайске – 0,679‰.

Вариации частоты ВПР у новорожденных отмечаются многими отечественными и зарубежными исследователями (Демикова Н.С., 2005; Sawardekar K.P., 2005; Амелина С.С., 2006; Антонов О.В., 2006; Овсова О.В., 2007; Верзилина И.Н., 2007; Жученко Л.А. с соавт., 2008; Минина В.И., 2008; Тихомирова Н.А., 2008; Ибрагимов М.С., 2010; Дюрдь А.И. с соавт., 2011; Кузнецова В.Н., 2011; Пишак В.П., Ризничук М.А., 2012; Obu H.A. et al., 2012). Результаты нашего исследования показали, что среди новорожденных в разных регионах Сибири различия по суммарной частоте полного спектра ВПР более значительны между г. Горно-Алтайском (17,65‰) и г. Абаканом (27,23‰) (табл.

14). По опубликованным данным 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) (см. табл. 1).

С целью выявления дополнительных закономерностей, позволяющих сделать выводы о различиях частоты регистрации ВПР у новорожденных детей изучаемых популяций, был применен дискриминантный анализ. На рисунке 10 в виде категоризированной диаграммы представлены все значения частот отдельных групп ВПР полного спектра.

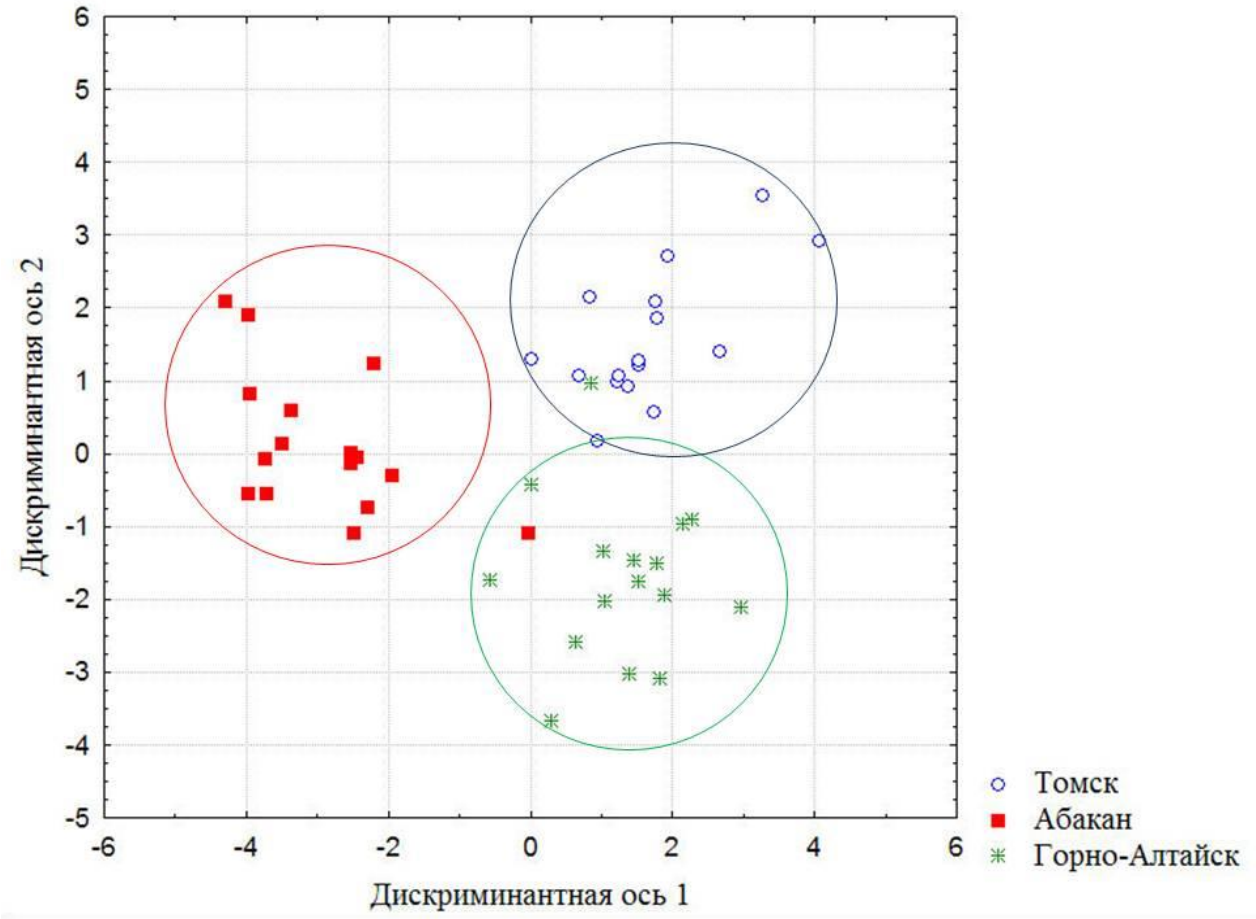


Рис. 10. Категоризированная диаграмма расположения частот ВПР полного спектра в трех обследованных популяциях относительно дискриминантных осей

На диаграмме видно, что по ВПР полного спектра у новорожденных детей сравниваемые этно-территориальные группы существенно различаются, так как

пространства точек на диаграммах для изучаемых групп практически не перекрываются друг с другом.

Результаты проверки статистической значимости различий по частотам ВПР полного спектра у новорожденных детей между исследуемыми популяциями, выявленных посредством дискриминантного анализа, приведены в таблице 15. Все показатели уровня значимости близки к нулю, что свидетельствует о высокой статистической значимости различий по частоте между сравниваемыми этно-территориальными группами. Для количественной оценки степени различий между исследуемыми совокупностями объектов было определено расстояние Махаланобиса (Ефимов В.М., Ковалева В.Ю., 2008). Результаты вычислений данного показателя в модуле дискриминантного анализа представлены в таблице 15.

Таблица 15

Уровни значимости обнаруженных различий между популяциями по частоте ВПР полного спектра у новорожденных и показатели удаленности популяций друг от друга по частотам ВПР (расстояние Махаланобиса)

	Томск	**Абакан**	**Горно-Алтайск**
Томск		0,0000	0,0002
Абакан	24,75		0,0000
Горно-Алтайск	11,84	22,72	

Примечание: над диагональю приведен уровень достигнутой значимости по частоте ВПР между изученными территориальными группами, под диагональю - показатели удаленности популяций друг от друга по частоте ВПР полного спектра у новорожденных детей (расстояние Махаланобиса).

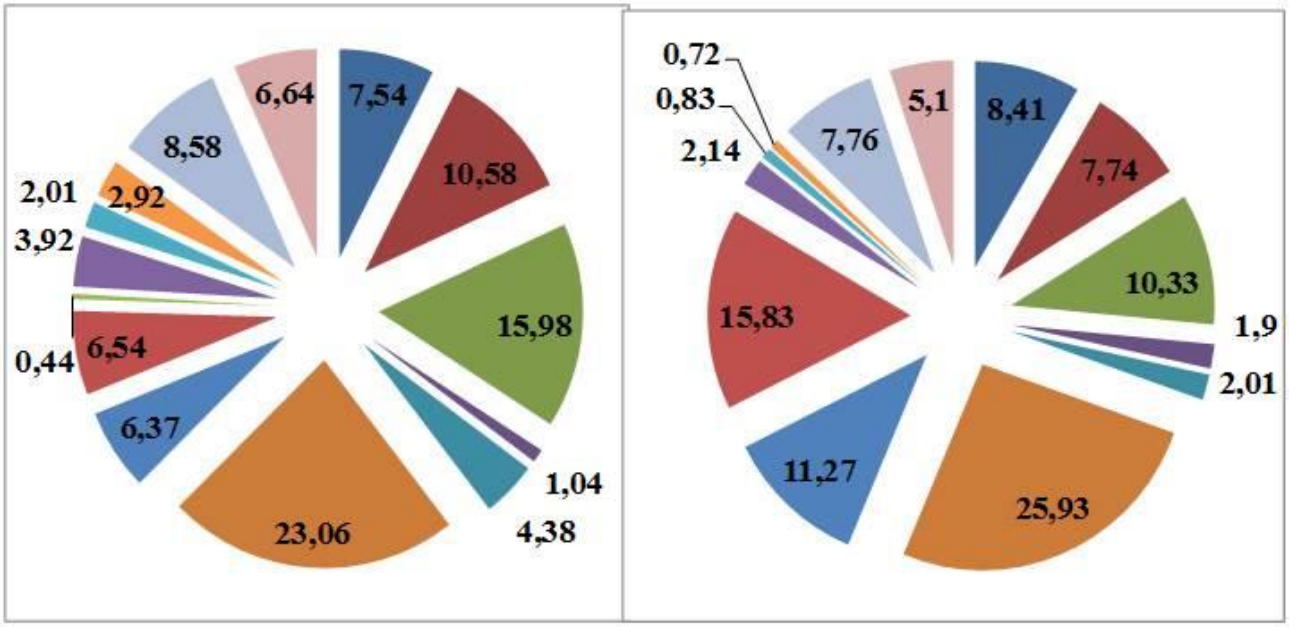
Согласно величинам расстояния Махаланобиса можно заключить, что по частотам полного спектра ВПР у новорожденных детей популяция г. Абакан примерно одинаково удалена и от города Томск (24,75), и от города Горно-

Алтайск (22,72) (табл. 15). В то же время расстояние между городами Томск и Горно-Алтайск (11,84) составляет половину дистанции между этими городами и Абаканом.

В **структуре** ВПР полного спектра у новорожденных детей во всех изученных популяциях на первом месте по частоте находятся пороки развития костно-мышечной системы, 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. 11).

На втором месте у новорожденных городов Томска и Горно-Алтайска - пороки развития сердечно-сосудистой системы (15,98 и 21,88%, соответственно), в г. Абакане – пороки развития половых органов (15,83%). Доля пороков половых органов у новорожденных г. Томска и Горно-Алтайска гораздо меньше – 6,54 и 7,14%, соответственно. Третье место в исследуемой возрастной группе г. Томска занимают пороки развития лица и шеи (10,58%), в г. Абакане – пороки развития мочевой системы (11,27%), в г. Горно-Алтайске – пороки развития центральной нервной системы (7,97%). Таким образом, структура пороков развития полного спектра у новорожденных детей в изученных популяциях различна. Исключение составляют пороки развития костно-мышечной системы, которые занимают лидирующую позицию во всех изученных этно-территориальных группах и вносят самый большой вклад в структуру ВПР. Аналогичные результаты относительно преобладания доли пороков развития костно-мышечной системы в структуре всех аномалий развития получены в одном из регионов Сибири, в Республике Тыва – 20, 13% (Пузырев В.П. с соавт., 1999).

Результаты дискриминантного анализа дали возможность рассмотреть, по частоте каких пороков развития изучаемые популяции отличаются друг от друга. Для выяснения вопроса о величине вклада исходного признака (группы или формы ВПР) в каждую из двух новых полученных переменных, были вычислены так называемые стандартизированные коэффициенты канонических вариант.



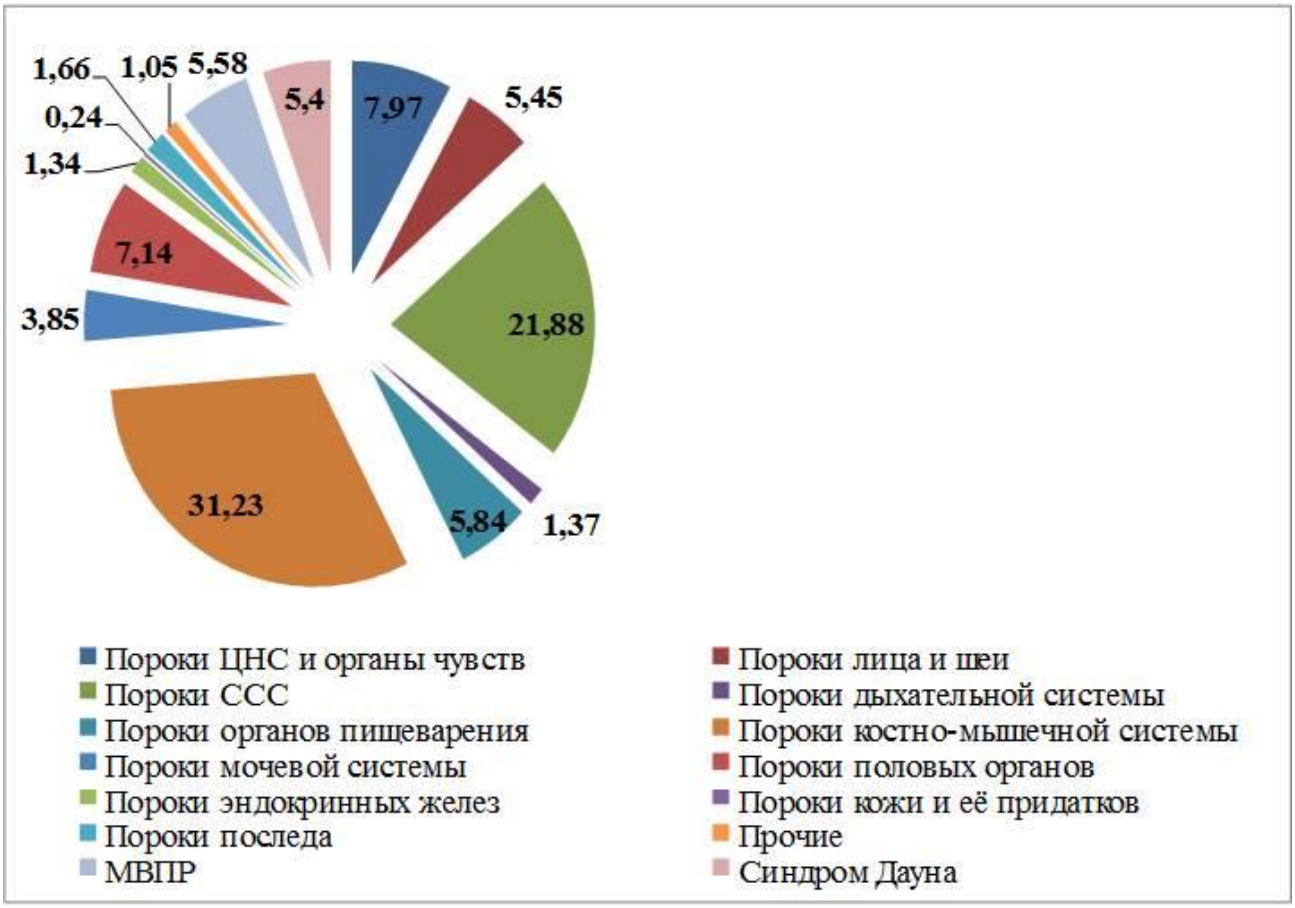


Рис. 11. Структура ВПР полного спектра у новорожденных г. Томска (А), г. Абакана (Б) и г. Горно-Алтайска (В).

На рисунке 12 значения стандартизированных коэффициентов представлены графически в виде точек на диаграмме рассеяния относительно дискриминантных осей. Каждая точка на диаграмме соответствует определенной группе пороков развития, их нумерация указана в таблице 14.

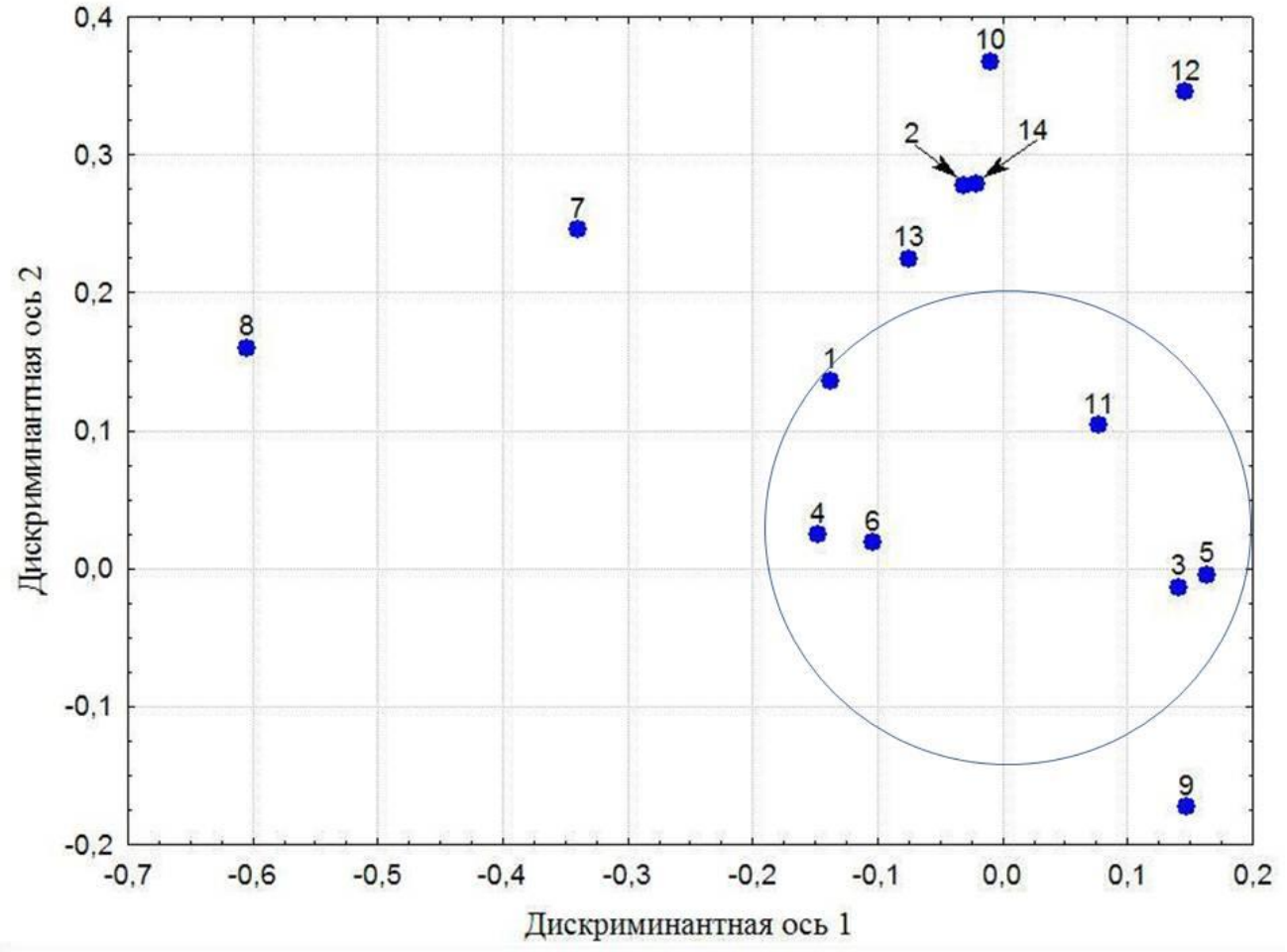


Рис. 12. Диаграмма рассеяния стандартизированных коэффициентов групп ВПР полного спектра относительно дискриминантных осей.

Из всех групп полного спектра ВПР по дискриминантной оси 1 (рис. 12) наибольший вклад в отличия между исследуемыми популяциями вносят пороки развития половых органов (точка 8) и мочевой системы (точка 7). Пороки развития кожи и придатков (точка 10) определяют значительную часть различий между исследуемыми популяциями по дискриминантной оси 2. Пороки развития эндокринных желез и последа (точки 9 и 12, соответственно) также вносят

определенный вклад в отличия между изучаемыми территориальными группами по частоте регистрации ВПР у новорожденных.

Подобная вариабельность вклада пороков развития различных систем органов в общий показатель частоты ВПР отмечается в публикациях по оценке распространенности и структуры ВПР в других регионах. Так, в Оренбургской области на первом месте по распространенности находятся пороки развития сердечно-сосудистой системы (Кузнецова В.Н., 2011). В Московской области самый большой вклад в структуру ВПР у новорожденных вносят пороки развития костно-мышечной и сердечно-сосудистой систем, на третьем месте находятся пороки мочеполовой системы (Жученко Л.А. с соавт., 2008). Пороки развития костно-мышечной системы занимают первое место в структуре ВПР у новорожденных детей в г. Белгород (Верзилина И.Н. с соавт., 2007), в Республике Тыва (Пузырев В.П. с соавт., 1999) в Черновицкой области (Украина) (Пишак В.П., Ризничук М.А., 2011). При динамическом наблюдении детей установлено, что за счет манифестации скрытых форм частота ВПР костно-мышечной системы к концу 1 года жизни ребенка увеличивается в несколько раз, являясь в дальнейшем одной из причин инвалидности (Баранов В.С. с соавт., 2007). С целью раннего выявления этой патологии и своевременной ортопедической и хирургической коррекции обсуждается необходимость проведения ортопедического скрининга новорожденных, что позволит уточнить частоту ВПР костно-мышечной системы у новорожденных (Чухраева И.Ю., 2011).

Наибольший вклад в отличия между исследуемыми группами (г. Томск, г. Абакан, г. Горно-Алтайск) вносят пороки развития мочевой системы, половых органов и пороки развития кожи и ее придатков (табл. 14, рис. 12). Значительный вклад в структуру ВПР у новорожденных вносят пороки развития мочеполовой системы в Московской области (Жученко Л.А. с соавт., 2008). В Оренбургской области ВПР органов мочевой системы находятся на третьем месте в структуре ВПР и при рассмотрении временного тренда показателя частоты этой патологии исследователи отмечают его постепенное возрастание (Кузнецова В.Н., 2011).

Высокая частота пороков развития мочевыводящей системы у новорожденных наблюдается в Саудовской Аравии (г. Джидда) – 3,26‰ (Bondagji N.S., 2014).

Пороки развития кожи и ее придатков не являются редкой патологией. Частота регистрации этой патологии у новорожденных детей г. Томска была значительно выше, чем в городах Абакане и Горно-Алтайске: 0,949, 0,584 и 0,043‰, соответственно (табл. 14). Сходные с г. Томском результаты получены при анализе динамики врожденных аномалий развития у новорожденных детей в г. Белгороде, при этом отмечено значительное увеличение регистрации пороков развития кожи с 1985 по 2000 год: рост показателя частоты составил 736% (Верзилина И.Н. с соавт., 2007). Тем не менее, авторы процитированной работы отмечают, что при анализе динамики частоты ВПР влияния пороков кожи на временную вариабельность распространенности врожденных пороков развития в целом было незначимым, так как в этот период отмечалось увеличение регистрации всех форм ВПР.

Существенная часть изолированных пороков развития кожи в материале настоящего исследования представлена одной нозологической формой - невусом, в остальных случаях зарегистрированы нарушения развития сосудов – гемангиомы. Данные по частоте регистрации пороков развития этой группы в обследованных выборкам согласуются с результатами, полученными при изучении распространенности ВПР кожи и ее придатков у новорожденных детей в штате Калифорния, США (Kanada K.N. et al., 2012).

Большинство случаев гемангиом являются спорадическими, в семейных случаях чаще встречаются обширные и распространенные гемангиомы (Mallory S. et al., 2006). Обнаружено, что наследственный характер гемангиоматоза связан с регионом 1p21-22 хромосомы 1 и обусловлен мутациями в гене гломулина (Brouillard P. et al., 2005). Идентификация этих мутаций приблизительно у 70% пациентов с наследственным гемангиоматозом дает возможность поставить генетический диагноз. Авторы предполагают, что и в отдельных спорадических случаях причиной развития гемангиом являются мутации ряда генов, но имеют место неполная пенетрантность, переменная экспрессивность, генетическая

гетерогенность (Brouillard P., Vikkula M., 2007). Показано, что однородительская изодисомия также вносит вклад в патогенез нарушений развития сосудов (Amyere M. et al., 2013).

3.1.2. Частота пороков развития обязательного учета

Аналогичный алгоритм оценки частоты и методов сравнительного анализа между изучаемыми группами был применен для группы пороков развития обязательного учета (21 форма). Частоты анэнцефалии, спинномозговой грыжи, расщелины неба, атрезии пищевода, редукционных пороков конечностей и гастрошизиса у новорожденных детей между исследуемыми популяциями не отличались (табл. 16). Для двух форм ВПР - расщелины губы и/или неба и гипоспадии - зафиксированы статистически значимые различия по частоте между всеми исследуемыми группами. При этом наибольшие значения частот этих ВПР установлены у новорожденных детей г. Абакана, а наименьшие – у новорожденных г. Горно-Алтайска. Частота регистрации 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 микротия (анотия) у новорожденных в г. Горно-Алтайске встречались чаще, чем в городах Томск и Абакан. Все установленные различия в частоте регистрации перечисленных форм ВПР являются статистически значимыми (табл. 16).

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 показатель суммарной частоты ВПР этой группы в популяции г. Горно-Алтайска был статистически значимо ниже (5,767‰), чем в Томске и Абакане (табл. 16).

Таблица 16

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	**2**	**3**	**4**	**5**
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 **p_3<0,05**
4.	Врожденная гидроцефалия	0,724±0,090	1,081±0,252 **p_2<0,05**	0,334±0,155 **p_3<0,05**
5.	Микротия (анотия)	0,094±0,044	0,072±0,056 **p_2<0,05**	0,366±0,118 **p_3<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 **p_1<0,05**	0,676±0,105 **p_2<0,0002**	0,118±0,081 **p_3<0,05**
8.	Транспозиция крупных сосудов	0,169±0,051	0,099±0,045 **p_2<0,05**	0,000±0,000 **p_3<0,01**
9.	Гипоплазия левого сердца	0,085±0,032 **p_1<0,05**	0,000±0,000	0,000±0,000 **p_3<0,05**
10.	Атрезия пищевода	0,235±0,068	0,190±0,066	0,217±0,098
11.	Атрезия ануса	0,176±0,065 **p_1<0,05**	0,027±0,027	0,147±0,081

Окончание таблицы 16

1	2	3	4	5
12.	Агенезия или дисгенезия почек	0,328±0,067 **p_1<0,001**	0,051±0,035	0,224±0,100
13.	Гипоспадия	1,248±0,187 **p_1<0,01**	2,961±0,473 **p_2<0,0001**	0,403±0,184 **p_3<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 **p_1<0,000001**	0,000±0,000	0,043±0,043 **p_3<0,001**
18.	Омфалоцеле	0,400±0,094 **p_1<0,05**	0,137±0,054	0,146±0,080 **p_3<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 **p_3<0,05**
21.	Множественные ВПР	2,080±0,361	2,112±0,490	0,985±0,261 **p_3<0,05**
Суммарная частота 21 формы ВПР		9,255 ± 0,561	8,579±0,920 **p_2<0,05**	5,767 ± 0,752 **p_3<0,001**

Примечание: **p_1** - уровень значимости отличий между частотами порока развития у новорожденных детей в городах Томск и Абакан; **p_2** – уровень значимости отличий между частотами порока развития у новорожденных детей в городах Абакан и Горно-Алтайск; **p_3** - уровень значимости отличий между частотами порока развития у новорожденных детей в городах Горно-Алтайск и Томск.

Нужно добавить, что оценка частоты пороков развития этой группы проводилась за период с 1986 по 2001 год, когда в практическом здравоохранении широко не применялись мероприятия пренатальной диагностики.

Подобные вариации (как для суммарной частоты, так и для отдельных нозологических форм) отмечены при регистрации пороков развития обязательного учета в других территориальных группах населения, и в другие временные периоды (см. табл. 2). В частности, это показано в работе Демиковой Н.С. и Кобринским Б.А. (2011), где представлены данные о частоте пороков развития обязательного учета с 2000 по 2009 годы по 33 регионам Российской Федерации (см. табл. 2). 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 (табл. 17).

Исключение составила частота врожденной гидроцефалии у новорожденных г. Абакана (1,081‰), которая превышала диапазон частот по данным российского регистра (0,14-0,88‰) и регистра EUROCAT (0,0-0,78‰). Отмечены также более высокие показатели частоты микротии (анотии) у новорожденных г. Горно-Алтайска (0,366‰) по сравнению с данными российского регистра (0,0-0,15‰) и регистра EUROCAT (0,0-0,10‰).

Следует отметить, что частота омфалоцеле (0,4‰) и синдрома Дауна (1,61‰) у новорожденных г. Томска выше, чем таковая по данным российского регистра (омфалоцеле: 0,0-0,33‰; синдром Дауна: 0,52-1,58‰), однако укладывается в диапазон частот регистра EUROCAT (омфалоцеле: 0,0-0,41‰; синдром Дауна: 0,44-2,70‰).

Таблица 17

Средневзвешенные частоты ВПР и их диапазон по данным российского регистра и регистра EUROCAT, 1:1000

(цит. по Демиковой Н.С. и Кобринскому Б.А., 2011).

Порок развития	Российские данные		EUROCAT	
	Диапазон	Средне-взвешенная частота	Диапазон	Средне-взвешенная частота
Анэнцефалия	0,02-0,89	0,24	0,02-0,38	0,38
Спинномозговая грыжа	0,19-1,02	0,26	0,25-1,49	0,66
Энцефалоцеле	0,0-0,25	0,07	0,0-0,24	0,04
Врожденная гидроцефалия	0,14-0,88	0,44	0,0-0,78	0,30
Микротия / анотия	0,0-0,15	0,06	0,0-0,10	0,03
Расщелина неба	0,23-0,71	0,42	0,29-1,19	0,54
Расщелина губы с или без расщелины неба	0,27-0,81	0,66	0,39-1,39	0,81
Транспозиция крупных сосудов	0,04-0,37	0,16	0,04-0,50	0,29
Гипоплазия левого сердца	0,0-0,23	0,07	0,03-0,36	0,15
Атрезия пищевода	0,07-0,29	0,19	0,07-0,41	0,21
Атрезия ануса	0,06-0,25	0,16	0,08-0,63	0,24
Гипоспадия	0,14-3,15	1,24	0,23-3,15	1,53
Эписпадия	0,0-0,08	0,01	-	-
Экстрофия мочевого пузыря	0,0-0,12	0,04	0,0-0,11	0,04
Редукционные пороки конечностей	0,13-0,61	0,29	0,11-0,99	0,42
Диафрагмальная грыжа	0,0-0,30	0,18	0,07-0,44	0,21
Омфалоцеле	0,0-0,33	0,13	0,0-0,41	0,14
Гастрошизис	0,0-0,49	0,22	0,02-0,67	0,21
Синдром Дауна	0,52-1,58	1,02	0,44-2,70	0,98

Примечание: «-» - нет данных.

Для оценки различий частоты ВПР у новорожденных детей в городах Томск, Абакан и Горно-Алтайск был проведен дискриминантный анализ. Результаты вычислений представлены в виде категоризированной диаграммы на рисунке 13.

Значения частоты пороков развития обязательного учета в трех исследуемых группах новорожденных расположены достаточно изолированно, скопление точек для разных городов на диаграмме не перекрываются друг с другом. Очевидно, что регистрация этой группы ВПР у новорожденных детей дает возможность оценить уровень различий между популяциями.

Нужно сказать, что при сравнении диаграмм расположения частот полного спектра и 21 формы ВПР в трех обследованных популяциях относительно дискриминантных осей, визуально степень выраженности различий между исследуемыми группами несколько больше для группы пороков развития обязательного учета, чем для полного спектра ВПР (рис. 10 и рис. 13).

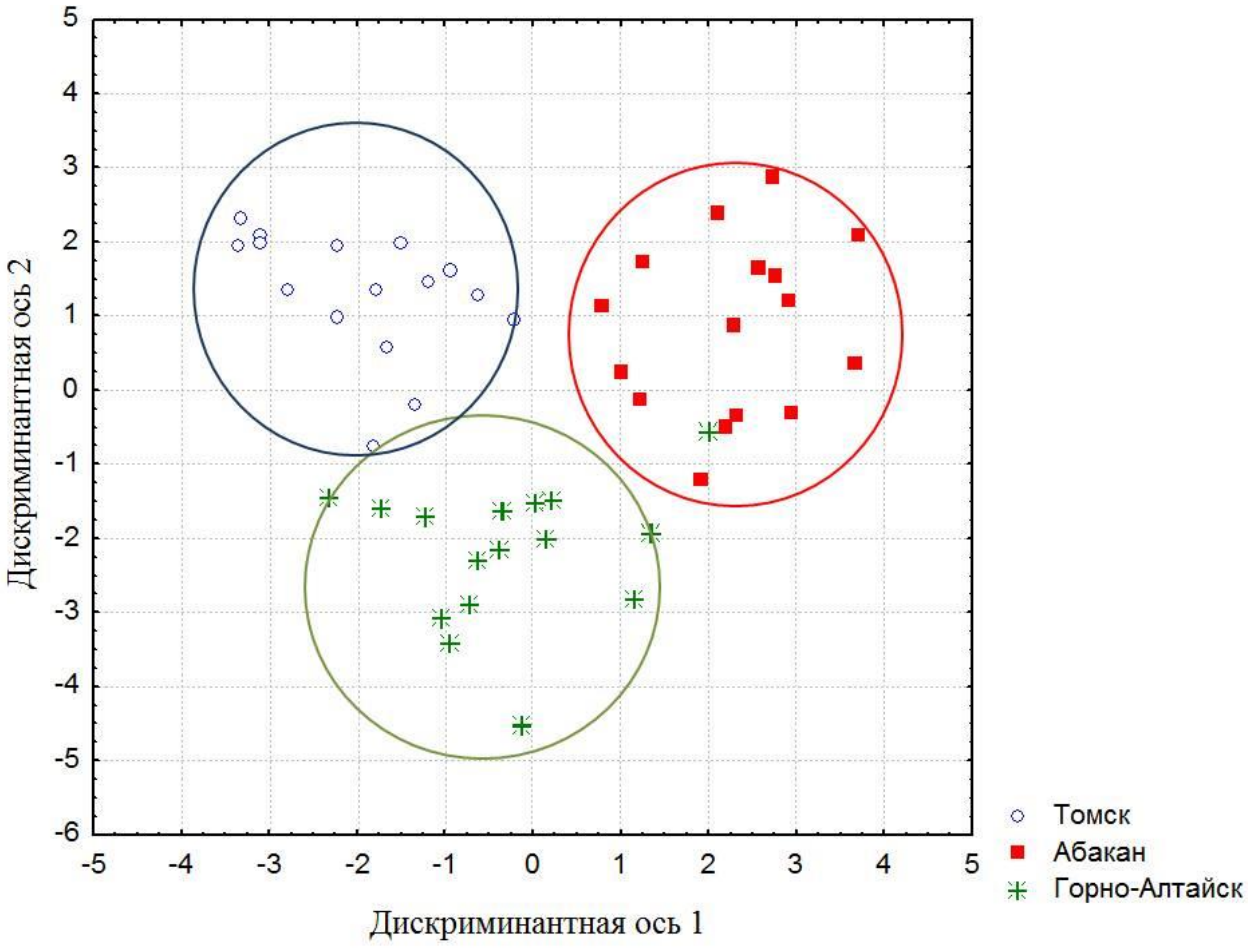


Рис. 13. Категоризированная диаграмма расположения частот 21 формы ВПР в трех обследованных популяциях относительно дискриминантных осей

Результаты проверки статистической значимости различий между частотами 21 формы ВПР у новорожденных детей в исследуемых популяциях, установленных при проведении дискриминантного анализа, приведены в таблице 18. Все показатели уровней значимости близки к нулю, и это подтверждает высокую статистическую значимость различий между обследованными группами, проживающих на различных территориях.

Таблица 18

Уровни значимости обнаруженных различий между популяциями по частоте 21 формы ВПР у новорожденных и показатели удаленности популяций друг от друга по частотам ВПР (расстояние Махаланобиса)

	Томск	**Абакан**	**Горно-Алтайск**
Томск		0,0002	0,0008
Абакан	19,27		0,0005
Горно-Алтайск	16,09	16,88	

Примечание: над диагональю приведен уровень достигнутой значимости по частоте ВПР между изученными территориальными группами населения, под диагональю - показатели удаленности популяций друг от друга по частоте ВПР полного спектра у новорожденных детей (расстояние Махаланобиса).

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. 18). Однако, в отличие от полного спектра пороков развития, для 21 формы ВПР изученные этно-территориальные группы примерно равноудалены друг от друга (значения расстояний Махаланобиса более близки). С целью оценки величины вклада каждой формы ВПР из группы пороков обязательного учета в различия между изучаемыми популяциями были вычислены стандартизированные коэффициенты канонических вариант (рис. 14). Как и для полного спектра ВПР, каждая точка на

диаграмме соответствует конкретной нозологической форме ВПР, их нумерация соответствует порядковому номеру в таблице 16.

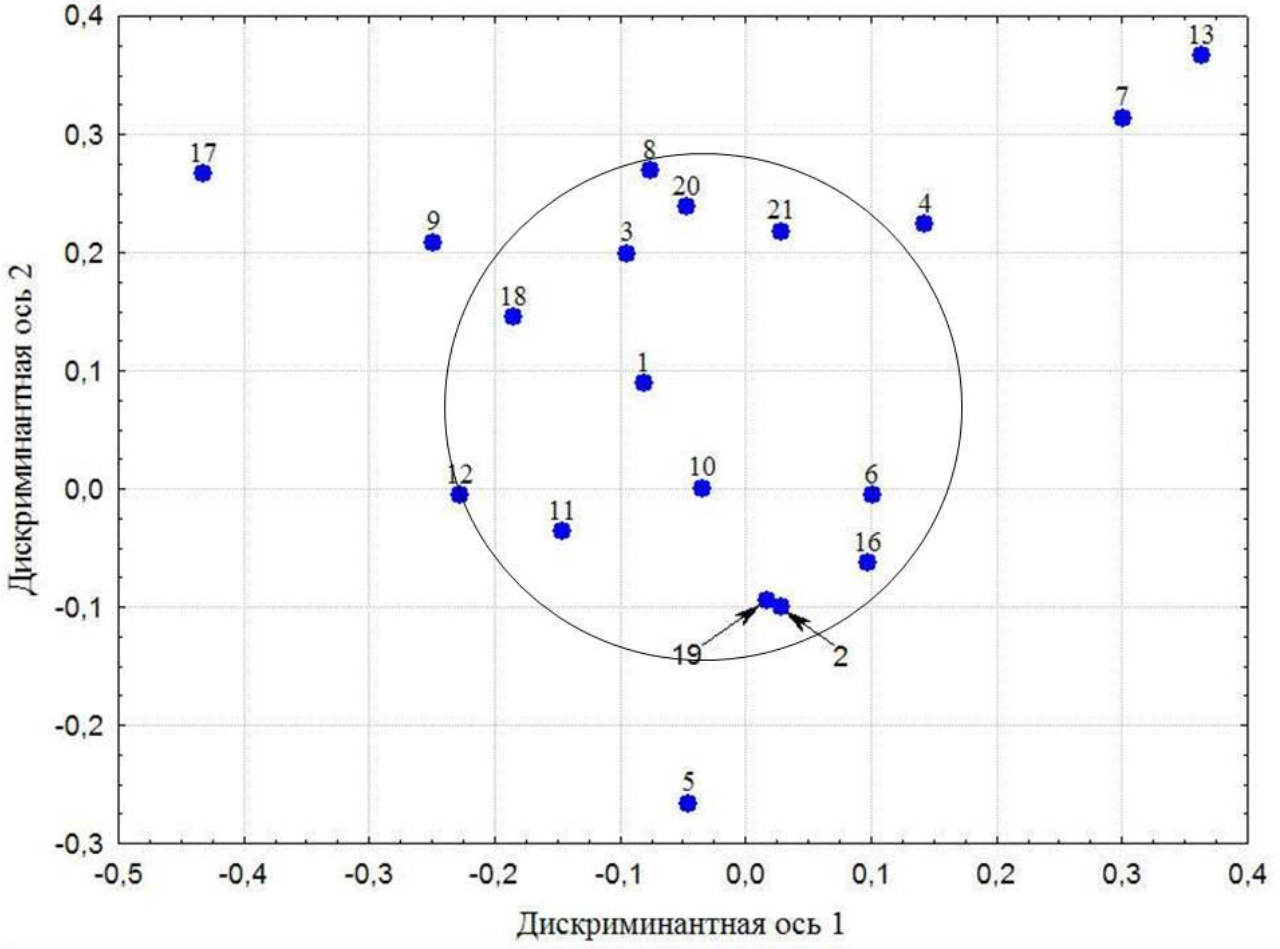


Рис. 14. Диаграмма рассеяния стандартизированных коэффициентов 21 формы ВПР относительно дискриминантных осей

Для пороков развития группы обязательного учета (рис. 14) картина распределения значений стандартизированных коэффициентов относительно канонических осей более равномерная, чем для полного спектра ВПР (рис. 12). Наиболее существенный вклад в различия между исследуемыми группами новорожденных детей вносят три формы ВПР - гипоспадия (точка 13), диафрагмальная грыжа (точка 17) и расщелины губы с или без расщелины неба (точка 7). Этот вклад характеризуется примерно одинаковыми значениями относительно обеих дискриминантных осей для точки 7 (расщелины губы с или без расщелины неба) и точки 13 (гипоспадия), для точки 17 (диафрагмальная

грыжа) - только относительно дискриминантной оси 1. Еще один порок развития – микротия (анотия) (точка 5) - обуславливает определенную часть различий между изученными популяциями по дискриминантной оси 2.

Таким образом, в настоящей работе установлено, что в исследуемых популяциях имеют место статистически значимые различия по частоте регистрации полного спектра и 21 формы ВПР у новорожденных детей. Показано, что частоты регистрации полного спектра ВПР у новорожденных детей в г. Абакане наиболее выражено отличаются от таковых в городах Томск и Горно-Алтайск, а по частотам 21 формы ВПР все три исследуемые группы статистически значимо различаются и примерно в одинаковой степени удалены друг от друга. Наибольший вклад в различия по частоте полного спектра ВПР между изученными популяциями вносят пороки развития половых органов, мочевой системы, кожи и придатков. Из пороков развития обязательного учета таковыми являются следующие нозологические формы: расщелина губы с или без расщелины неба, гипоспадия, диафрагмальная грыжа и микротия.

Существует точка зрения, что различия в частотах ВПР могут быть связаны с уровнем диагностики в разных регионах страны (Демикова Н.С., Кобринский Б.А., 2011). Однако могут быть и другие причины этих отличий, обусловленные особенностями популяционной и этнической структуры населения различных регионов, а обследованные сибирские популяции отличаются по этническому составу (табл. 11). Особенности распространения пороков развития в разных этнических группах установлены при изучении ВПС (Agadoorappa P. et al., 2011), расщелин губы и неба (Agbenorku P., et al., 2011), пороков развития брюшной стенки (Mohamed M.A., Aly H., 2012).

В настоящем исследовании обращает на себя внимание частота порока развития ушных раковин и наружного слухового прохода – микротии (анотии). Согласно положению на диаграмме рассеяния этот порок развития (точка 5) также вносит вклад в различия между изучаемыми популяциями (рис. 14). Показатель частоты этого ВПР у новорожденных детей г. Горно-Алтайска (0,366‰) превышает таковые в городах Томск и Абакан (0,094 и 0,072‰

соответственно, p<0,05) (табл. 17). Высокая частота микротии (анотии) в этой популяции была установлена ранее в исследовании Крикуновой Н.И. с соавторами (2004) – 0,32‰. Микротия встречается значительно чаще - в 94% случаев (Canfield M.A. et al., 2009). По данным обзора публикаций частота микротии в среднем составляет 0,21‰, более высокий уровень частоты микротии (анотии) наблюдается в Америке, Северной Европе и Азии (Luquetti D.V. et al., 2011). По данным регистра EUROCAT диапазон частоты микротии (анотии) варьирует от 0 до 0,10‰ (табл. 17). В исследовании, проведенном в Техасе (США) установлены различия этого порока развития у представителей разных этнических групп: у латиноамериканцев регистрировались более высокие показатели по сравнению с белыми и чернокожими американцами (Canfield M.A. et al., 2009).

При проведении медико-генетического исследования в Республике Алтай показано, что среди наследственных болезней с аутосомно-рецессивным типом наследования на первом месте по частоте встречаемости среди алтайского населения стоит группа патологии органов слуха: микротия с атрезией слухового прохода, наследственная нейросенсорная тугоухость и глухонемота (Тадинова В.Н., 2005). Автор отмечает факт накопления в республике больных алтайской национальности с синдромом микротии и атрезии наружного слухового прохода. Таким образом, результаты настоящего исследования по частоте микротии у новорожденных детей в г. Горно-Алтайске хорошо согласуются с данными других исследований.

Принимая во внимание результаты медико-генетического исследования населения Республики Алтай (Тадинова В.Н., 2005), можно предположить, что причиной различий в частоте микротии (анотии) между сравниваемыми территориальными группами населения, вероятнее всего, является этническая принадлежность.

Таким образом, в ходе настоящего 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 показателей частоты ВПР у новорожденных детей между исследованными популяциями. Эти различия выявляются независимо от спектра учитываемых форм пороков развития. Причины отличий в распространенности могут быть установлены при продолжительном мониторировании врожденных пороков развития в этно-территориальных группах с использованием унифицированной системы регистрации. Однако регистрация определенного спектра ВПР (например, пороков развития обязательного учета) не должна исключать учета всех выявленных пороков развития у детей в разные периоды онтогенеза. Изолированные пороки развития, не вошедшие в перечень обязательных для учета, могут быть симптомом наследственного заболевания или моногенного синдрома. При выполнении настоящего исследования у пациента с пороком развития кожи – невусом - был диагностирован редкий генетический синдром. Ниже представляем это клиническое наблюдение.

Клиническое наблюдение 1. Синдром эпителиального невуса. Диагноз наследственного заболевания или синдрома у детей в первые годы жизни установить удается не сразу. Одной из причин этого являются различные сроки манифестации клинических симптомов болезни: их развитие и формирование происходит в течение нескольких лет. При рождении ребенка клинические проявления могут отсутствовать, либо единственным признаком заболевания может быть изолированный порок развития, не нарушающий функции органа. В настоящей работе представлен случай наследственного синдрома - синдрома эпителиального невуса, симптомом которого при рождении были только изменения на коже. Таким образом, изолированный порок развития кожи был единственным маркером редкого наследственного заболевания у новорожденных.

На прием к врачу генетику детским хирургом была направлена девочка 3 лет с невусом лица с целью уточнения диагноза и возможности проведения хирургической коррекции дефекта.

Ребенок от 4-й беременности, первых родов (все предыдущие беременности закончились самопроизвольными выкидышами в сроке 5-6 недель). Девочка родилась от доношенной беременности путем кесарева сечения в 38 недель (масса 2680 грамм, рост 48 см) с оценкой по шкале Апгар 8 баллов. Беременность протекала с угрозой прерывания в первом и втором триместрах. Родители (со слов) здоровы, кровное родство отрицают, в родословной отмечаются случаи самопроизвольного прерывания беременности у матери пробанда и бабушки со стороны матери (рис. 15). У отца пробанда в первом браке не было детей (бесплодный брак).

При осмотре у пациентки Т. были выявлены следующие фенотипические особенности: макроцефалия, высокий лоб, выражены лобные бугры. На коже лба, спинке носа, фильтре, верхней губе почти вертикально, близко к средней линии (по линии Блашко) расположен невус линейной формы светло-бежевого цвета, слегка возвышающийся над поверхностью, шероховатый на ощупь. У ребенка отмечается выраженная задержка нервно-психического развития, задержка речевого развития. Походка неуверенная, шаткая. Наблюдается у невропатолога с диагнозом эпилепсия (приступы судорог с 11 месяцев).

При проведении магнитно-резонансной томографии обнаружены: атрофия левого полушария, уменьшение борозд справа, нарушение дифференцировки серого и белого вещества головного мозга, наличие очагов нейродистрофии в правом полушарии, нарушение оттока ликвора из задних рогов боковых желудочков, внутренняя гидроцефалия.

Электроэнцефалографическое обследование показало присутствие эпиактивности, выраженную степень общемозговых изменений, нарушение корково-подкорковых взаимоотношений. Признаки внутричерепной гипертензии выявлены при проведении эхоэнцефалографии.

При осмотре ребенка офтальмологом диагностированы врожденная осложненная близорукость, хориоретинальная дегенерация сетчатки.

Цитогенетический анализ не обнаружил структурных и числовых нарушений хромосом.

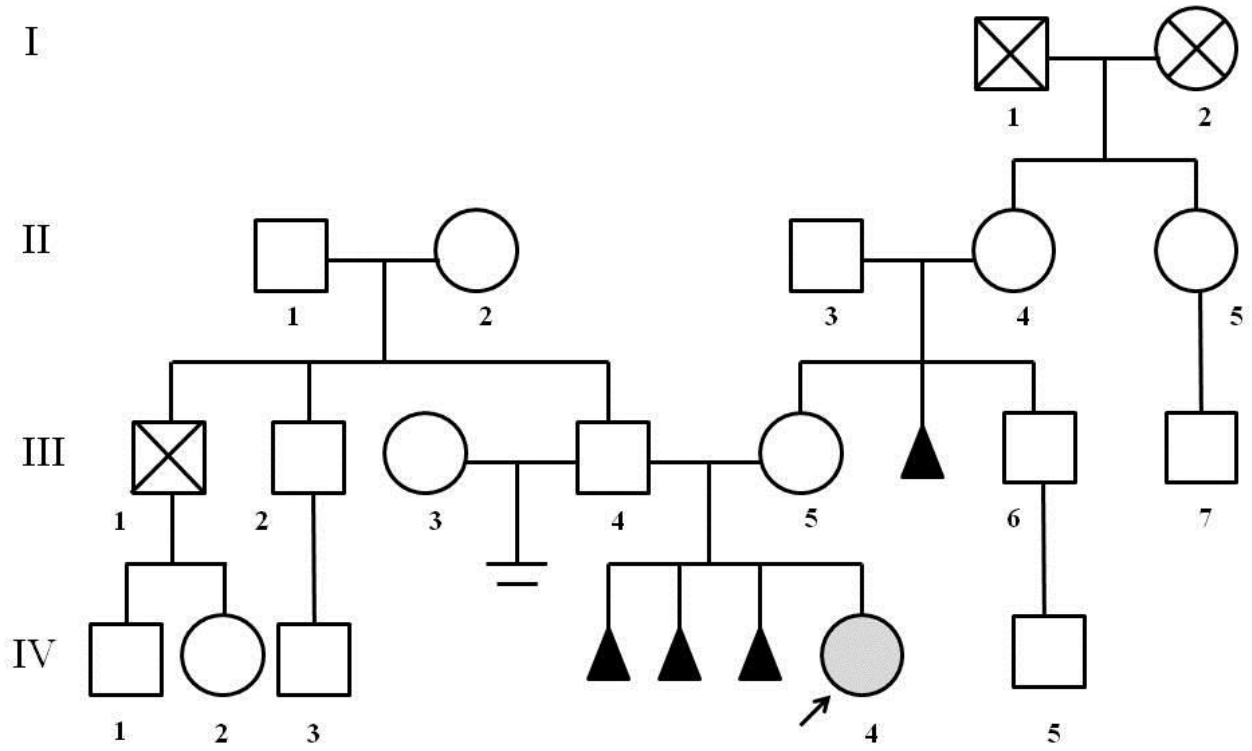


Рис. 15. Родословная пациентки Т. (IV, 4) с синдромом эпидермального невуса.

На основании клинико-генеалогического анализа и результатов обследования пациентке Т. был поставлен диагноз: синдром эпителиального невуса. Синдром эпителиального невуса - один из редких нейрокожных синдромов (OMIM 163200) (OMIM, http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez), включает врожденные дефекты кожи, мозга, глаз, скелета, связанные единством эмбрионального происхождения и являющиеся производными эктодермы. Фенотип был описан в 1957 году Густавом Шиммельпеннингом (Schimmelpenning G.W., 1957). Синдром является самым известным в группе синдромов эпидермального невуса и в публикациях описывается как синдром Шиммельпеннинга, синдром Ферштайна, Ферштайна-Мимса, синдром Соломона, факоматоз Ядассона, синдром эпидермального невуса, синдром линейного невуса, синдром органоидного невуса, синдром сальных пятен (Happle R., 2010). Заболевание редкое, выявляется с одинаковой частотой у мужчин и женщин всех рас (Al Hammadi A., Lebwohl M.G.).

Практически все случаи синдрома - спорадические, однако встречаются и семейные случаи.

Считают, что для синдрома эпителиального невуса (в англоязычной литературе - синдрома Шиммельпеннинга) характерно парадоминантное наследование, которое объясняет появление семейных случаев (Happle R., 2010). Гетерозиготные носители мутаций - фенотипически нормальные, поэтому мутации могут передаваться из поколения в поколение. На раннем этапе развития в соматических клетках может происходить потеря гетерозиготности с образованием гомозиготного или гемизиготного клеточного клона, что приводит к мозаичному фенотипу с развитием клинической картины синдрома.

Невусы могут быть различной степени пигментации, слегка приподняты над поверхностью кожи с бархатистой поверхностью и располагаются на лице, волосистой части головы, шее, на туловище. Их локализация соответствует линиям Блашко. На ранней стадии в области невуса имеет место гипоплазия сальных желез и волосяных фолликулов, в период полового созревания – гиперплазия сальных желез, папилломатоз, причем изменения становятся многочисленными и обширными. Гиперплазия сальных желез может быть минимальной или даже отсутствовать в тех частях невуса, которые локализованы за пределами головы и шеи (Swartz R.A., Jozwiak S.). Нередко при рождении и в раннем детстве наличие невусов врачами расценивается как изолированное поражение кожи. Кроме кожных проявлений у пациентов наблюдаются нарушения развития скелета, глаз, центральной нервной системы (табл. 19).

Серьезным осложнением заболевания является злокачественная трансформация кожных проявлений, которая происходит в 20-30% случаев, обычно в подростковом возрасте или у взрослых (Al Hammadi A., Lebwohl M.G.; Swartz R.A., Jozwiak S.). Тяжесть заболевания обусловлена наличием и степенью выраженности описанных нарушений.

Таблица 19

Основные признаки синдрома Шиммельпеннинга, исключая кожные изменения (по Happle R., 2010)

Скелетные нарушения	Краниофациальные дефекты
	Выступающие лобные бугры
	Кифосколиоз
	Дислокация бедра
	Деформации конечностей
	Гипофосфатемические рахиты
Неврологические нарушения	Умственная отсталость
	Когнитивные нарушения
	Эпилепсия
	Гемимегалэнцефалия
	Агирия, микрогирия или пахигирия
	Церебральная гетеротопия
	Агенезия мозолистого тела
	Дисплазия сосудов головного мозга
	Мальформация Денди-Уолкера
Офтальмологические нарушения	Эпибульбарный липодермоид
	Колобома
	Катаракта
	Дефекты зрительного нерва

Для лечения детей с синдромом эпителиального невуса междисциплинарный подход является обязательным (наблюдение педиатра, невролога, офтальмолога, дерматолога, генетика) (Happle R., 2010).Этот синдром относится к группе синдромов эпителиального невуса, характеризующихся полисистемным поражением (табл. 20). Заболевания представляют собой совокупность различных

расстройств, которые различают по характеру кожных изменений и в нее включены как наследственные, так и не наследственные заболевания.

Кроме синдрома Шиммельпенинга к группе синдромов с наличием органоидного эпидермального невуса (гиперплазия или структурные изменения сальных желез или волосяных фолликулов) относят факоматоз пигментокератотический, синдром комедонового невуса, синдром невуса «ангорских волос» и синдром пигментированного волосатого невуса (Беккера).

Молекулярные основы нарушений при этих заболеваниях до настоящего времени не установлены. Для трех синдромов, характеризующихся наличием кератинового невуса (гиперкератоз различной степени выраженности, папилломатоз, акантоз) известен молекулярный дефект (см. табл. 20): синдром CHILD, болезнь Каудена сегментарный тип 2 и синдром эпидермального невуса FGFR3; происхождение синдрома Протея остается неизвестным (Happle R., 2010). В сомнительных случаях для уточнения типа эпидермального невуса можно провести гистопатологическое исследование.

Более детальное ознакомление с этой группой заболеваний широкого круга специалистов может значительно улучшить диагностику рассматриваемых заболеваний. Важно, чтобы дети, имеющие, на первый взгляд, незначительные кожные изменения с рождения, были под диспансерным наблюдением. С генетической точки зрения интересно то, что среди заболеваний группы эпителиального невуса есть ненаследственные, наследственные (Х-сцепленный доминантный), а также несколько синдромов с парадоминантным наследованием: синдром Шиммельпенинга, факоматоз пигменто-кератотический и синдром пигментированного волосатого невуса (Беккера) (табл. 20). Детальное клиническое описание позволяет определить тип нарушений, сформировать выборки больных с одним синдромом, что важно для поиска генетических факторов, лежащих в их основе: как предрасполагающих, так и детерминирующих.

Таблица 20

Краткий обзор группы синдромов эпидермального невуса (по Happle R., 2010)

Синдром	Тип эпидермального невуса	Расположение эпидермального невуса	Отличительные клинические критерии	Тип наследования	Молекулярная основа
1	2	3	4	5	6
Синдром Шиммельпенинга (Schimmelpenning syndrome)	Невус сальных желез	Линии Блашко	Эпибульбарный липодермоид; отсутствие пятнистого папулезного невуса (spilus papulosus)	Парадоминантное	Неизвестна
Факоматоз пигменто-кератотический (phacomatosis pigmentokeratotica)	Невус сальных желез	Линии Блашко	Дополнительное наличие пятнистого папулезного невуса (spilus papulosus), расположены в шахматном порядке	Не наследственный или каждая компонента гомологичных аллелей может быть парадоминантной	Неизвестна
Синдром комедонового невуса (Nevus come-donicus syndrome)	Комедоновый невус	Линии Блашко	Ипсилатеральная катаракта; отсутствие или деформации костей	Не наследственный	Неизвестна
Синдром невуса «ангорских волос» (Angora hair nevus syndrome)	Невус ангорских волос	Линии Блашко	Широкие полосы, покрытые длинными мягкими белыми волосами; порэнцефалия	Не наследственный	Неизвестна
Синдром пигментированного волосатого невуса (Беккера) (Becker nevus syndrome)	Невус Беккера	В шахматном порядке	Нет расположения по линиям Блашко; у женщин ипсилатеральная гипоплазия молочной железы	Парадоминантное	Неизвестна

Окончание таблицы 20

1	2	3	4	5	6
Синдром Протея (Proteus syndrome)	Неэпидермолитический кератиновый (keratinocytic) невус мягкого, плоского типа	Линии Блашко	Церебриформный соединительнотканный невус ладоней или подошв; ассиметричная макродактилия	Не наследственный	Неизвестна
Болезнь Каудена сегментарный тип 2 (Type 2 segmental Cowden disease)	Линейный невус Каудена (неэпидермолитический кератиновый (keratinocytic) невус, папилломатозный тип)	Линии Блашко	Макроцефалия, крупные конечности, полипоз толстой кишки, фокальный сегментарный гломерулосклероз; члены семьи с болезнью Каудена	Тип 2 сегментарный манифестирует в болезнь Каудена	Герминальные мутации гена *PTEN* с потерей аллелей дикого типа в пораженном сегменте
Синдром эпидермального невуса *FGFR3* (*FGFR3* epidermal nevus syndrome)	Неэпидермолитический keratinocytic, невус мягкого типа	Линии Блашко	Наличие кератинового (keratinocytic) невуса частого типа, отсутствие очагов диспропорционального избыточного роста	Не наследственный	Мозаичная мутация R248C в гене *FGFR3*
Синдром CHILD (CHILD syndrome)	CHILD невус	Два типа расположения: латерализация и по линиям Блашко	Расположенные латерально воспалительные поражения кожи; птихотропизм (тропизм к складкам); ипсилатеральные дефекты конечностей	Х-сцепленный доминантный, с летальностью эмбрионов мужского пола	Мутации в гене *NSDHL*

Примечание: CHILD (congenital hemidysplasia with ichthyosiform nevus and limb defects) – врожденная гемидисплазия с ихтиозиформным невусом и дефектом конечностей; *FGFR3* (fibroblast growth receptor 3) – ген рецептора фактора роста фибробластов 3; *PTEN* (phosphatase and tensin homolog) - ген фосфатазы и гомолога тензина; *NSDHL* (NAD(P)H steroid dehydrogenase-like protein) – ген белка NAD(P)H дегидрогеназо-подобного стероида.

Трудности диагностики синдромов группы эпидермального невуса заключаются в том, что поражается несколько систем органов (кожа и ее придатки, центральная нервная система, скелет и другие). Кроме того, в разные возрастные периоды может иметь место различная степень выраженности клинических проявлений синдрома. Поэтому при наблюдении за детьми с ВПР или предполагаемой наследственной патологией нужно обращать внимание на малые аномалии развития, не приводящие к нарушению функции органа (Попов И.В., 2007). Наличие таких аномалий развития является поводом для поиска нарушений систем органов, связанных единством эмбрионального происхождения, и обследования ребенка для уточнения диагноза.

3.2. Зависимость оценок частоты и спектра врожденных пороков развития от метода регистрации и периода наблюдения

Сравнительный анализ динамики ВПР проводился среди новорожденных г. Томска в течение двух временных отрезков наблюдения (первый период - 1979-1998 г.г. и второй период - 1999-2011 г.г.). Для установления влияния метода регистрации на показатели частоты полного спектра ВПР и группы пороков развития обязательного учета анализировали их динамику и в первый, и во второй период. Зарегистрированы вариации уровня частоты ВПР у новорожденных г. Томска в различные годы. Максимальные и минимальные значения распространенности 21 формы и полного спектра ВПР в исследуемые периоды приведены в таблицах 21 и 22. Обращает на себя внимание тот факт, что большинство пороков развития из группы обязательного учета в отдельные годы не регистрировались у новорожденных, за исключением нескольких форм: врожденной гидроцефалии, синдрома Дауна и множественных ВПР (табл. 21). Для основной части пороков развития 21 формы наименьшие и наибольшие показатели частоты в разные годы различаются в несколько раз.

Таблица 21

Вариабельность показателей частоты пороков развития обязательного учета (21 форма) (1:1000)

Нозологическая форма	Первый период (1979-1998 г.г.)		Второй период (1999-2011 г.г.)	
	n=139946		n=104769	
	Минимальное значение	Максимальное значение	Минимальное значение	Максимальное значение
Анэнцефалия	0	0,5	0	0,3
Спинномозговая грыжа	0	1,0	0	1,4
Энцефалоцеле	0	0,5	0	0,2
Врожденная гидроцефалия	0,1	1,7	0,1	1,1
Микротия (анотия)	0	0,5	0	0,3
Расщелина неба	0,1	0,8	0	0,7
Расщелина губы с или без расщелины неба	0	0,8	0	0,8
Транспозиция крупных сосудов	0	0,5	0	0,6
Гипоплазия левого сердца	0	0,4	0	0,3
Атрезия пищевода	0	0,9	0	0,6
Атрезия ануса	0	0,8	0	0,3
Агенезия или дисгенезия почек	0	0,9	0	0,9
Гипоспадия	0	2,0	0,1	2,4
Эписпадия	0	0	0	0,2
Экстрофия мочевого пузыря	0	0,1	0	0,1
Редукционные пороки конечностей	0	0,5	0	0,6
Диафрагмальная грыжа	0	0,8	0	0,5
Омфалоцеле	0	1,4	0	0,3
Гастрошизис	0	0,2	0	0,5
Синдром Дауна	0,8	2,9	0,3	1,8
Множественные врожденные пороки развития	0,4	5,7	0,1	2,1
Суммарная частота 21 формы ВПР	5,8	15,1	1,8	10,4

***Примечание*:** n – число новорожденных.

Таблица 22

Вариабельность показателей частоты пороков развития полного спектра (1:1000)

Система органов	Первый период (1979-1998 г.г.)		Второй период (1999-2011 г.г.)	
	n=139946		n=104769	
	Минимальное значение	Максимальное значение	Минимальное значение	Максимальное значение
ЦНС и органы чувств	0,8	4,2	0,4	2,6
Пороки лица и шеи	0,8	8,5	0,1	6,5
Сердечно-сосудистая	1,1	7,3	2,3	9,1
Дыхательная	0	0,6	0	1,1
Органы пищеварения	0	2,1	0,4	1,5
Костно-мышечная	1,8	9,5	1,9	5,1
Мочевая	0	2,1	0,6	2,9
Половые органы	0,3	3,5	0,3	3,8
Эндокринные железы	0	0,9	0	0,2
Кожа и ее придатки	0	2,8	0,6	4,7
Пороки последа	0	2,5	0	0,8
Прочие пороки	0	2,5	0	0,8
Множественные ВПР	0,4	5,7	0,1	2,1
Синдром Дауна	0,8	2,9	0,3	1,8
Суммарная частота полного спектра ВПР	13,9	35,2	12,0	29,2

Примечание: n – число новорожденных.

Отличия на порядок минимальных от максимальных показателей частоты установлены для врожденной гидроцефалии (в первый период – от 0,1 до 1,7‰, во второй – от 0,1 до 1,1‰) и множественных ВПР (в первый период – от 0,4 до 5,7‰, во второй – от 0,1 до 2,1‰).

В отдельные годы, преимущественно в первом периоде, у новорожденных детей не регистрировались пороки развития пищеварительной, мочевой систем (табл. 22). Во втором периоде наблюдения аналогичная ситуация отмечается для ВПР дыхательной системы, эндокринных желез, последа.Следует отметить, что изменения частоты как отдельных форм ВПР, так и их суммарных величин являются более значительными в первый период (табл. 21, 22). Так, суммарная частота полного спектра ВПР в первый период варьировала в разные годы от 13,9 до 35,2‰ , во второй – от 22,0 до 29,2‰. Для суммарной частоты 21 формы ВПР эти колебания составили от 5,8 до 15,1‰ в первый период и от 4,8 до 10,4‰ – во второй анализируемый период.

Динамика частоты ВПР рассматривалась отдельно в зависимости от того, какой спектр пороков развития регистрировался – 21 форма и полный спектр.

3.2.1. Динамика частоты пороков развития обязательного учета

Изменения показателей частоты регистрации пороков развития обязательного учета у новорожденных города Томска в 1979-1998 г.г. и 1999-2011 г.г. показаны на рисунках 16-23. На графиках в каждом случае 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 10 (1999-2011 г.г.).

В наблюдаемые периоды условно выделено четыре группы ВПР обязательного учета, которые отличались по направленности динамики (табл. 23).

Таблица 23

Группировка врожденных пороков развития у новорожденных г. Томска 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 Множественные ВПР	Пороки ЦНС
III	1979-1998 (1-ый) 1999-2011 (2-ой)	увеличение нет тенденций	Агенезия и дисгенезия почек	Пороки ССС Пороки 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 Пороки костно-мышечной системы Пороки мочевой системы Пороки дыхательной системы

В **первую** группу были отнесены пороки развития, частота которых среди новорожденных не обнаруживает какой-либо заметной тенденции в первый период и значительно уменьшается во второй: анэнцефалия (рис. 16), спинномозговая грыжа (рис. 17), редукционные пороки конечностей, синдром Дауна (рис. 18).

Регрессионные уравнения, представленные на рисунке 16 (и далее на рисунках 17-32), позволяют сделать выводы о следующем:

1. исходный уровень частоты регистрации исследуемого ВПР (анэнцефалии) в первый период наблюдений был в 2,4 раза выше, чем во второй период наблюдений; это непосредственно следует из отношения констант уравнений (0,2682/0,1115=2,4);
2. угловые коэффициенты уравнений показывают, что в первый период наблюдения усредненный линейный тренд динамики частот регистрации анэнцефалии характеризуется почти стационарным состоянием (k=+0.0006), в то время как во второй период наблюдений данный показатель обнаруживает тенденцию к снижению (k= –0.0104).

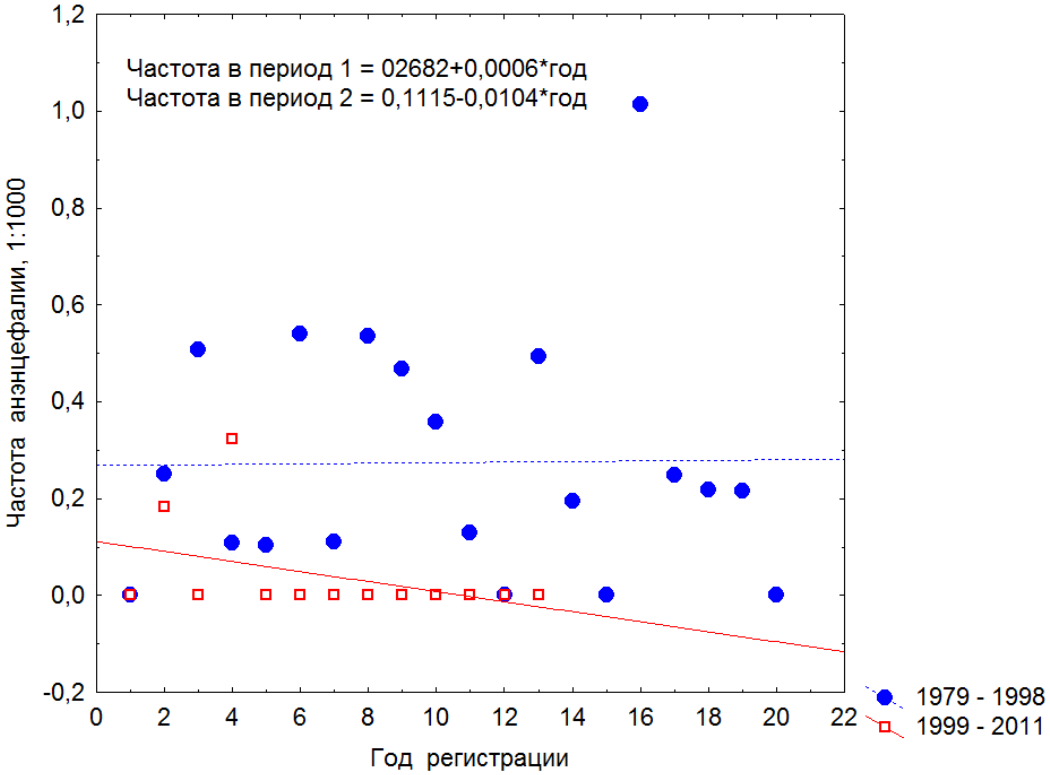


Рис. 16. Изменение показателей частоты регистрации анэнцефалии у новорожденных города Томска в 1979-1998 г.г. и 1999-2011 г.г.

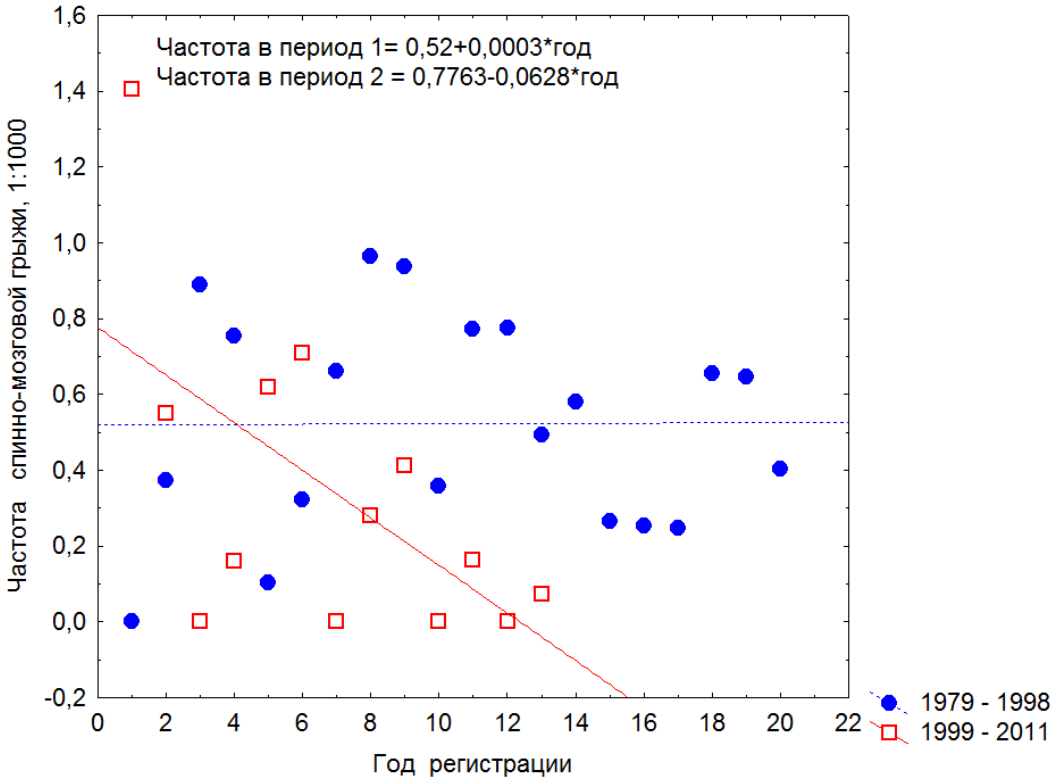


Рис. 17. Изменение показателей частоты регистрации спинномозговой грыжи у новорожденных города Томска в 1979-1998 г.г. и 1999-2011 г.г.

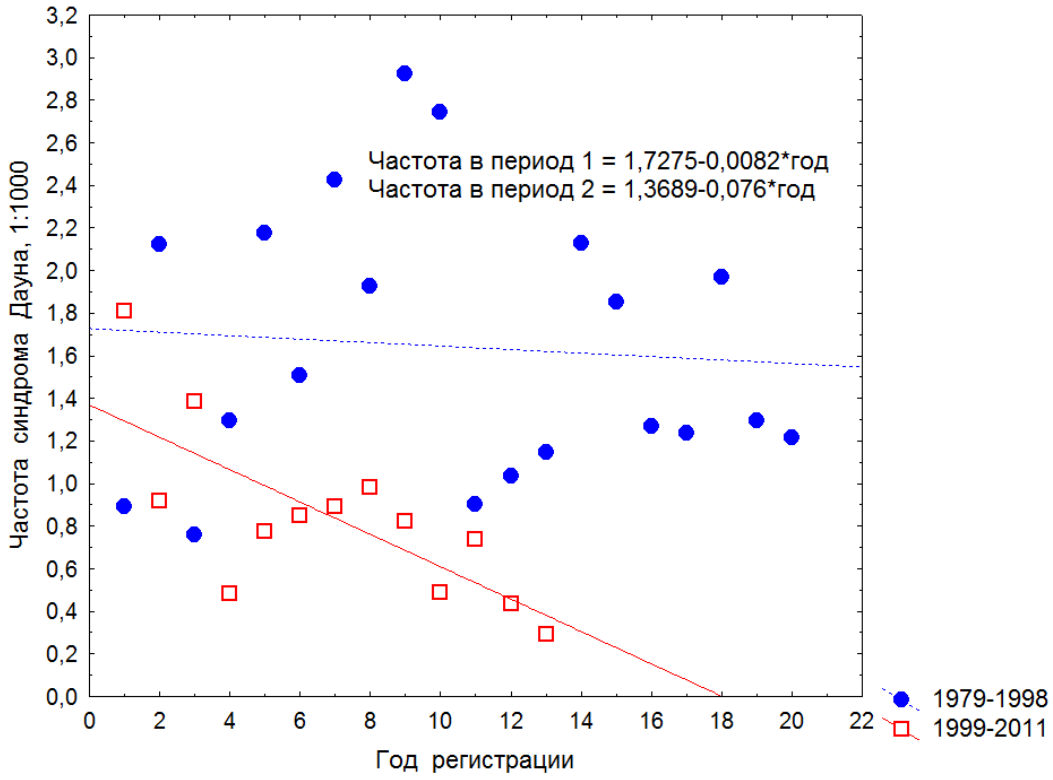


Рис. 18. Изменение показателей частоты регистрации синдрома Дауна у новорожденных города Томска в 1979-1998 г.г. и 1999-2011 г.г.

Пороки развития, показатели частоты которых уменьшаются и в первый, и во второй период, составили **вторую** группу. В нее вошли расщелины губы с или без расщелины неба и множественные ВПР (рис. 19).

Для пороков развития, которые сформировали **третью** группу, показано увеличение частоты в первый период, во втором периоде изменений не отмечается. К этой категории была отнесена одна форма ВПР – агенезия и дисгенезия почек (рис. 20).

Четвертая группа ВПР характеризуется противоположными трендами динамики в два исследуемых периода регистрации: увеличение в первый и уменьшение – во второй. Эта группа более многочисленна и включала энцефалоцеле (рис. 21), гипоплазию левых отделов сердца, транспозицию крупных сосудов (ТМС) (рис. 22), гипоспадию, диафрагмальную грыжу и гастрошизис (рис. 23).

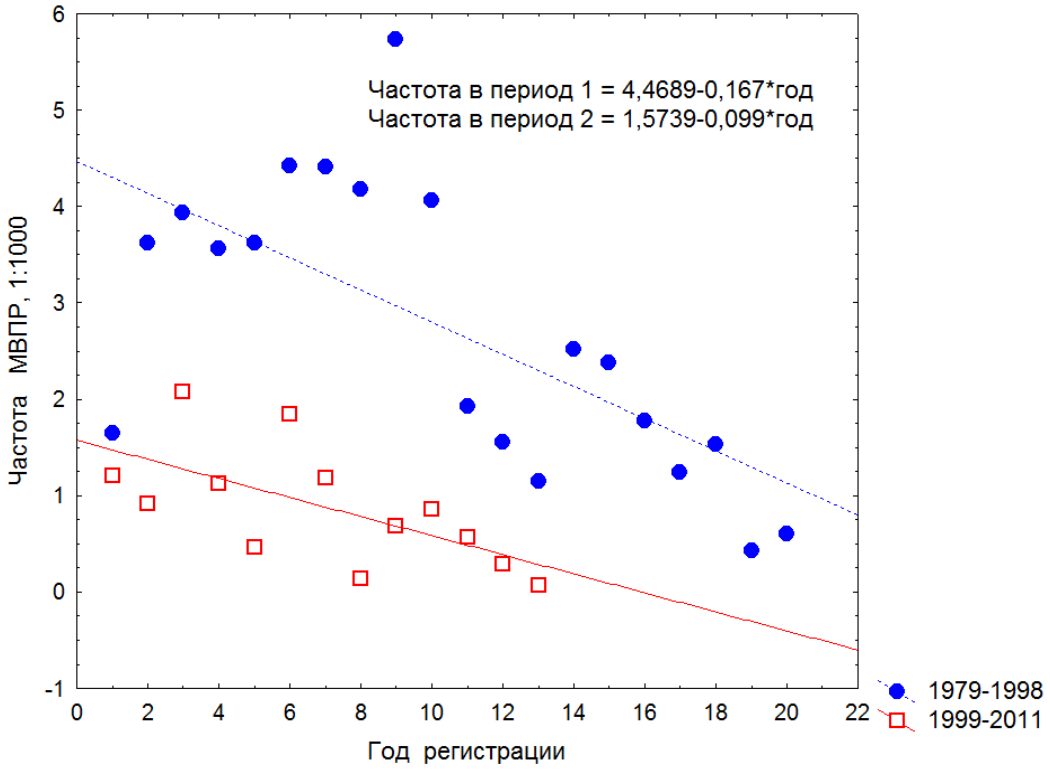


Рис. 19. Изменение показателей частоты регистрации множественных ВПР у новорожденных города Томска в 1979-1998 г.г. и 1999-2011 г.г.

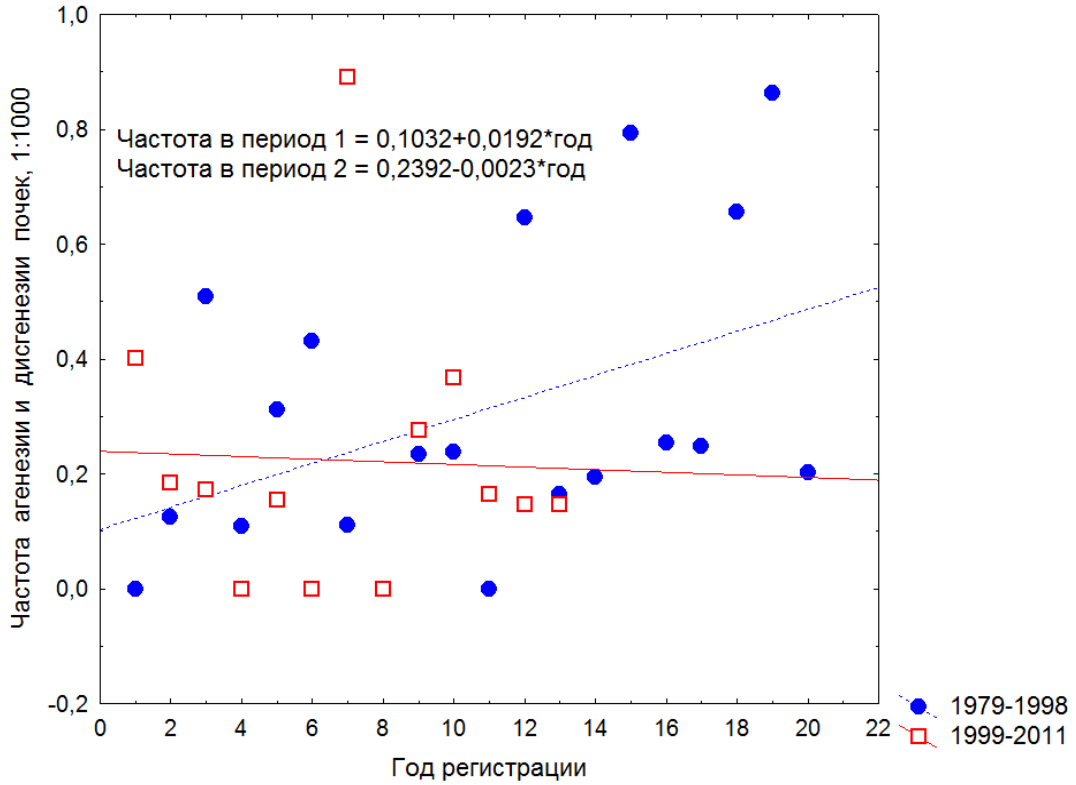


Рис. 20. Изменение показателей частоты регистрации агенезии и дисгенезии почек у новорожденных города Томска в 1979-1998 г.г. и 1999-2011 г.г.

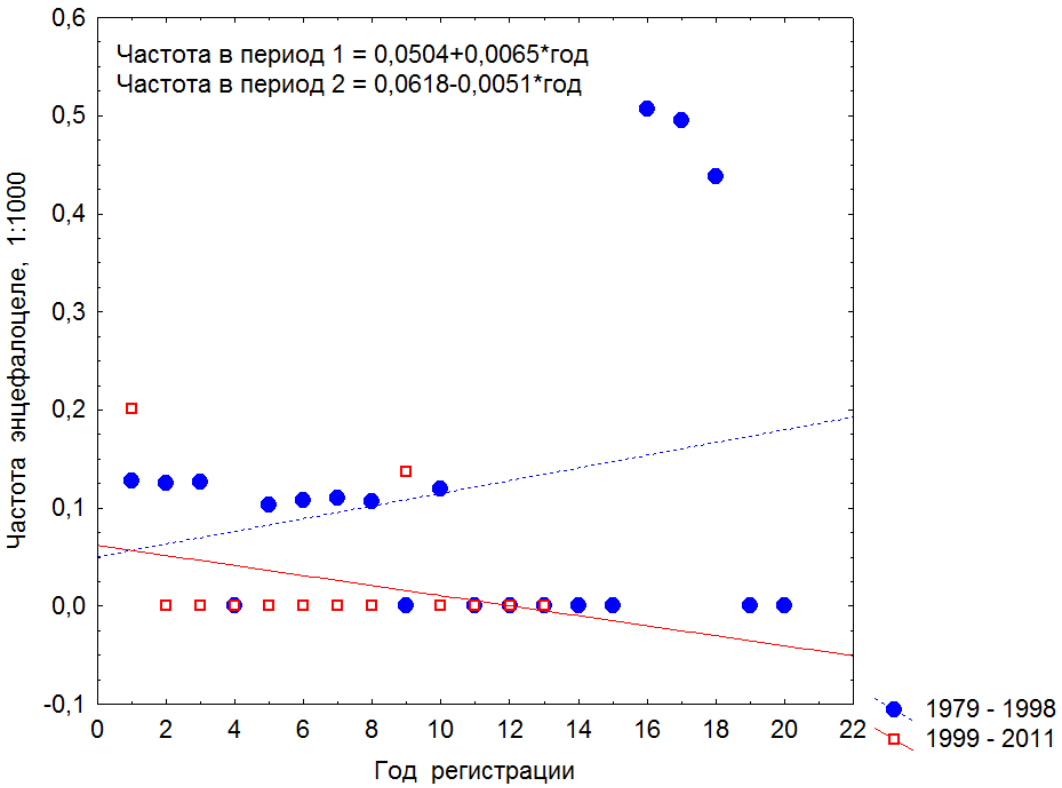


Рис. 21. Изменение показателей частоты регистрации энцефалоцеле у новорожденных города Томска в 1979-1998 г.г. и 1999-2011 г.г.

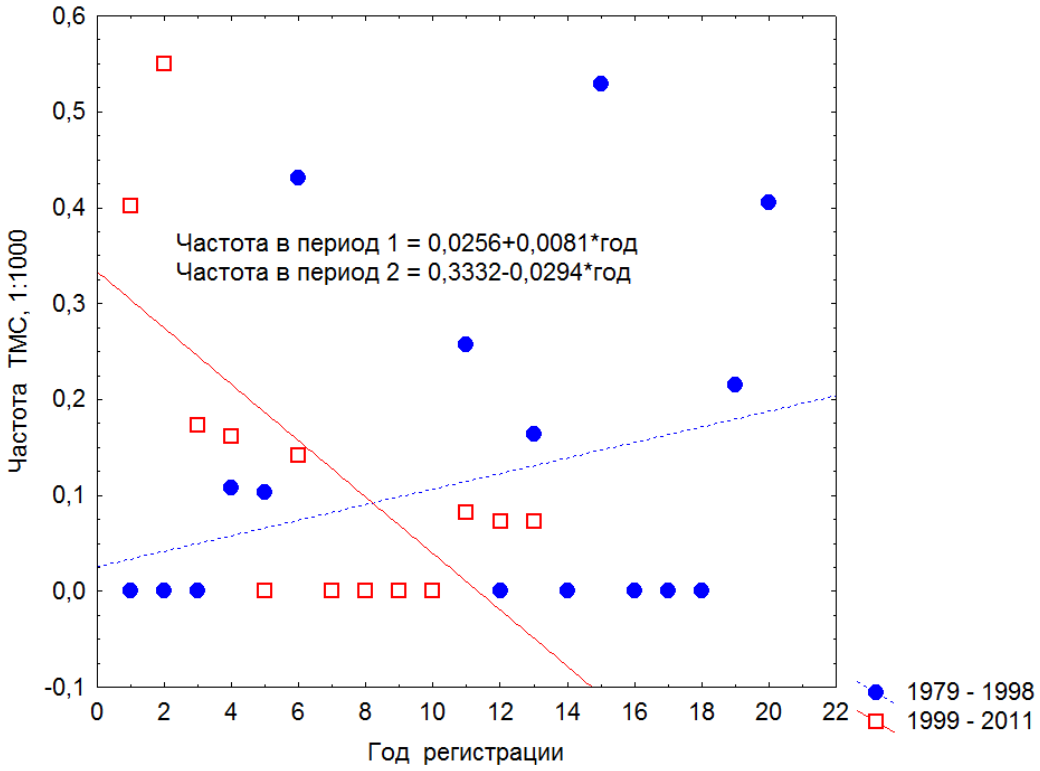


Рис. 22. Изменение показателей частоты регистрации ТМС у новорожденных города Томска в 1979-1998 г.г. и 1999-2011 г.г.

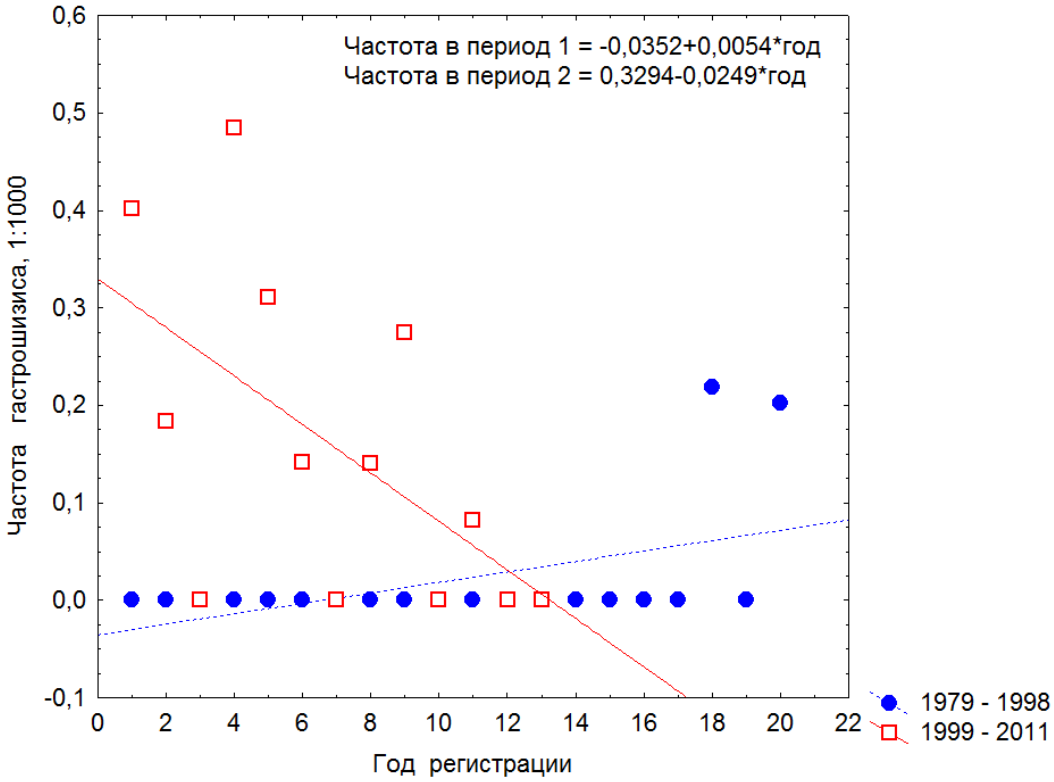


Рис. 23. Изменение показателей частоты регистрации гастрошизиса у новорожденных города Томска в 1979-1998 г.г. и 1999-2011 г.г.

Все остальные ВПР, такие как гидроцефалия (рис. 24), микротия, расщелина неба, атрезия пищевода, атрезия ануса, эписпадия и экстрофия мочевого пузыря не обнаруживают каких-либо четко выраженных тенденций к изменению их частоты среди новорожденных в обоих исследуемых периодах.

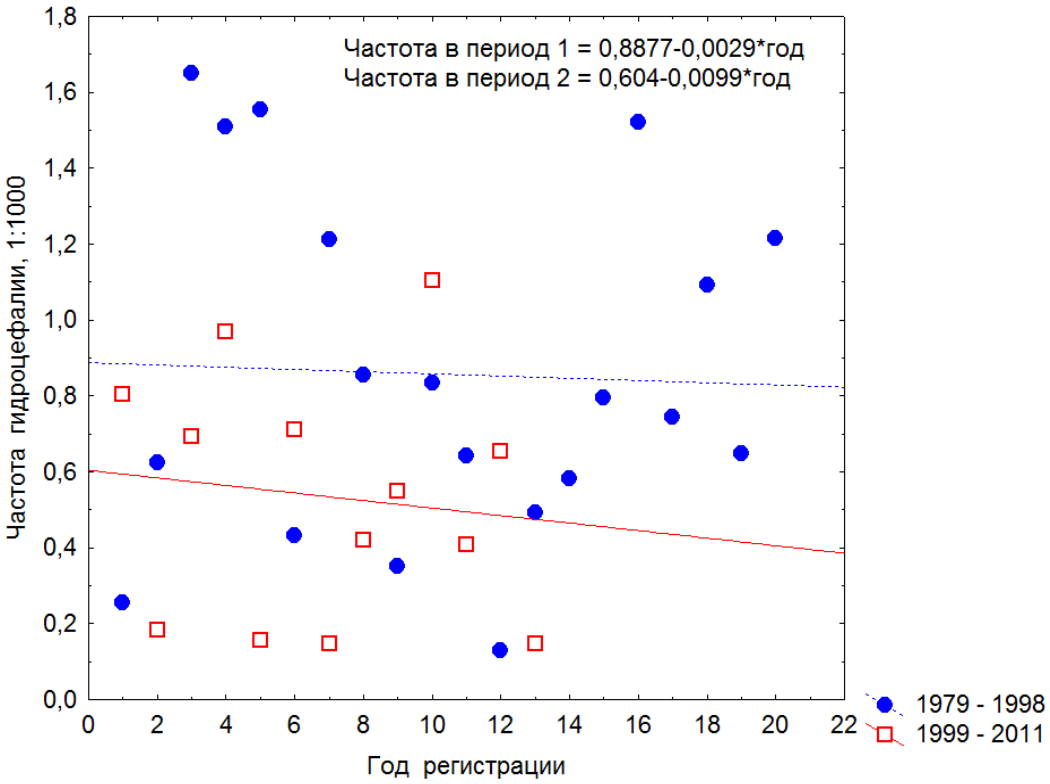


Рис. 24. Изменение показателей частоты регистрации гидроцефалии у новорожденных города Томска в 1979-1998 г.г. и 1999-2011 г.г.

Нужно отметить, что изменения суммарной частоты группы пороков развития обязательного учета в изученные периоды достаточно хорошо выражены (рис. 25). Уменьшение частоты наиболее выражены с 1999 по 2011 год по сравнению с первым периодом (с 1979 по 1998 год).

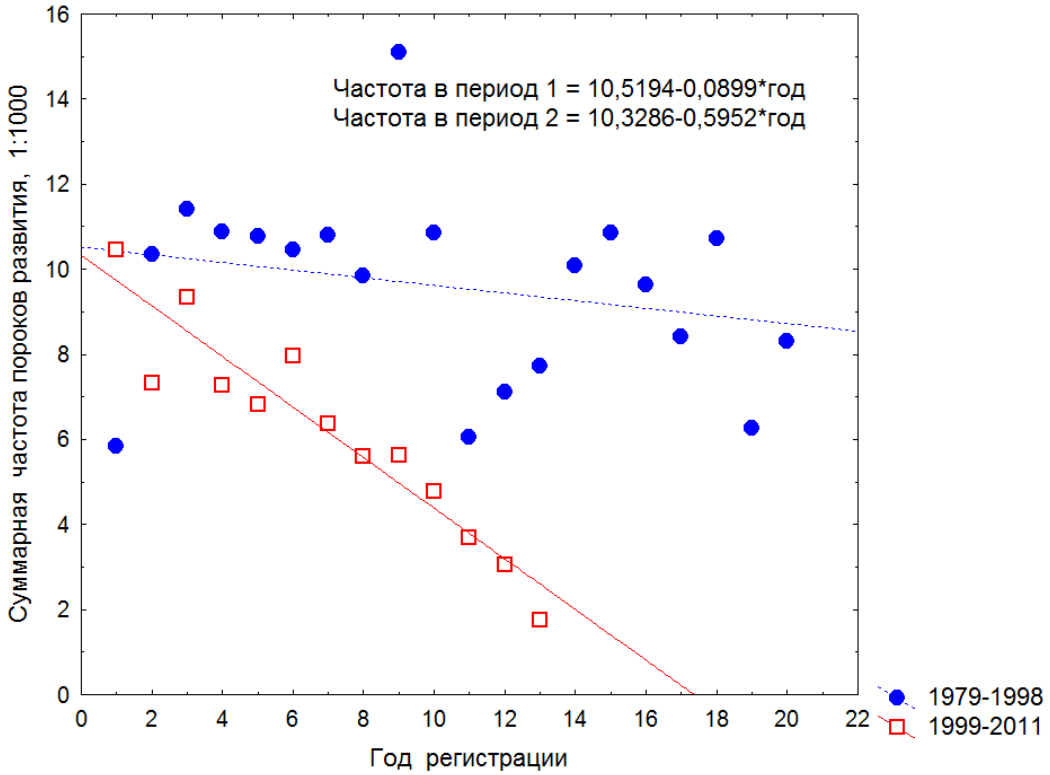


Рис. 25. Изменение показателей суммарной частоты регистрации 21 формы ВПР у новорожденных города Томска в 1979-1998 г.г. и 1999-2011 г.г.

3.2.2. Динамика частоты полного спектра врожденных пороков развития

При рассмотрении динамики 21 формы ВПР анализировались изменения конкретного ВПР во времени, динамика ВПР полного спектра рассматривалась на другом уровне – по системам органов. При этом пороки развития различных систем органов также распределились по выше обозначенным группам соответственно направленности выявленных изменений.

Так, **первую** группу составила только одна группа ВПР – пороки последа (рис. 26, табл. 23), **вторую** – пороки центральной нервной системы (рис. 27), **третью** – пороки сердечно-сосудистой системы (рис. 28) и пороки кожи и ее придатков (рис. 29).

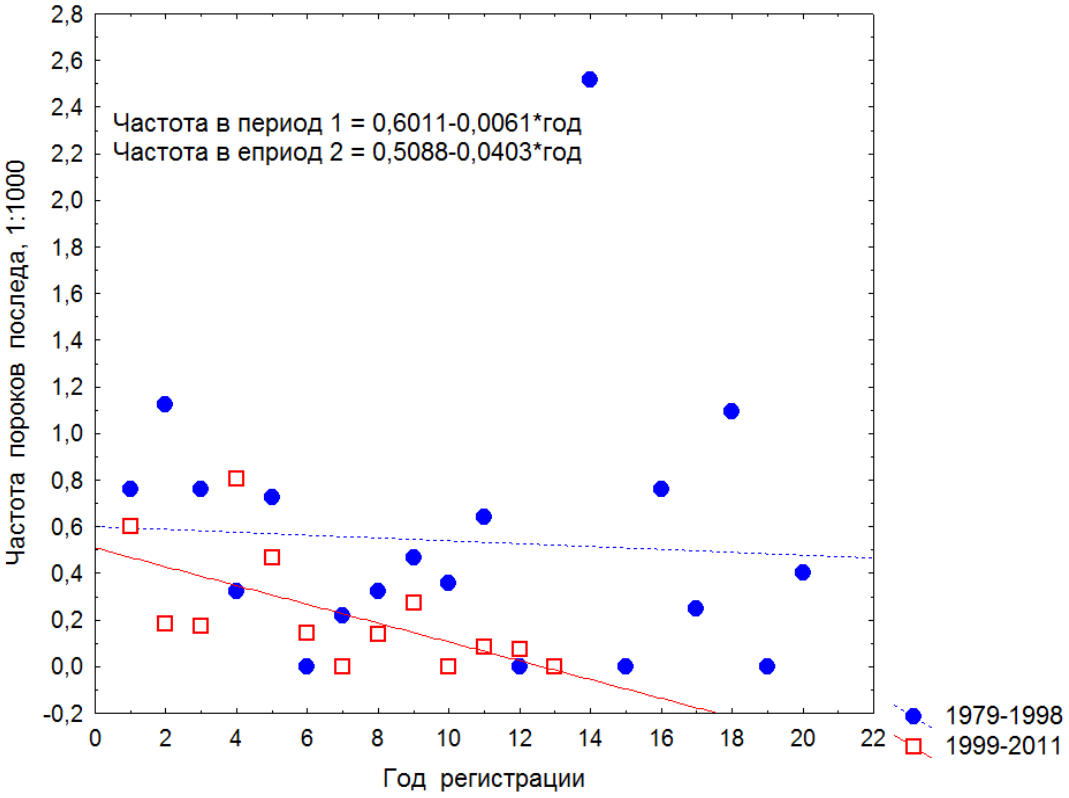


Рис. 26. Изменение показателей частоты регистрации пороков последа у новорожденных города Томска в 1979-1998 г.г. и 1999-2011 г.г.

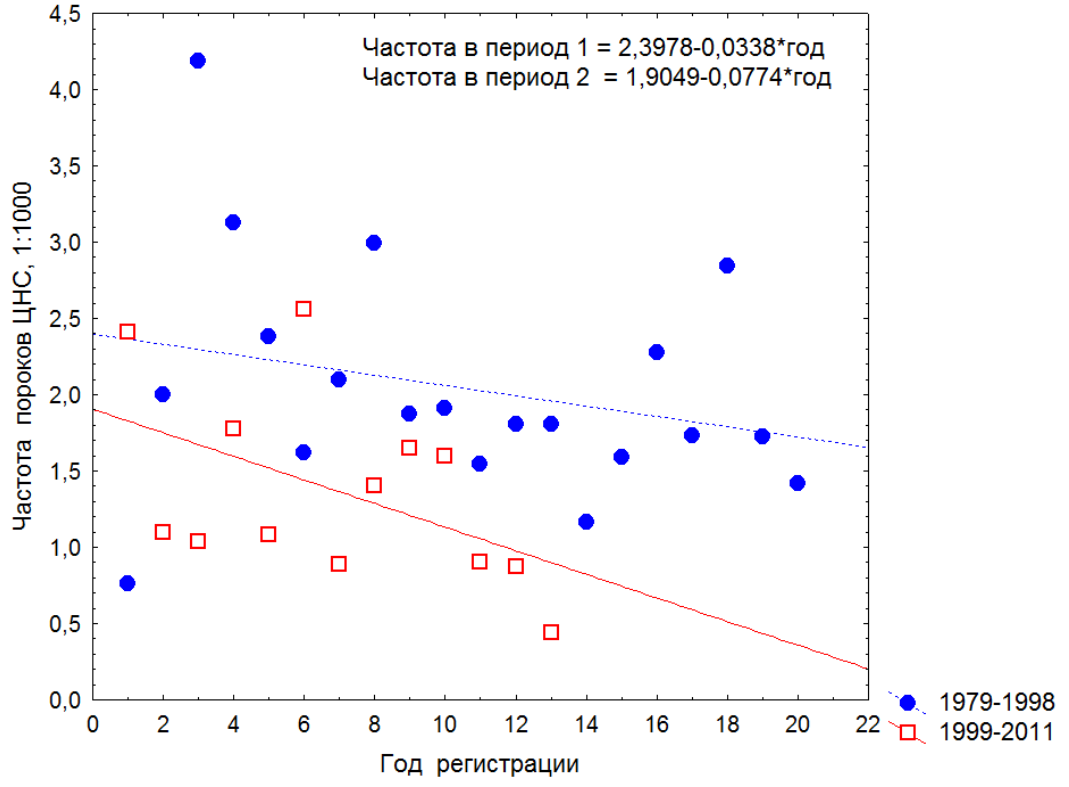


Рис. 27. Изменение показателей частоты регистрации пороков ЦНС у новорожденных города Томска в 1979-1998 г.г. и 1999-2011 г.г.

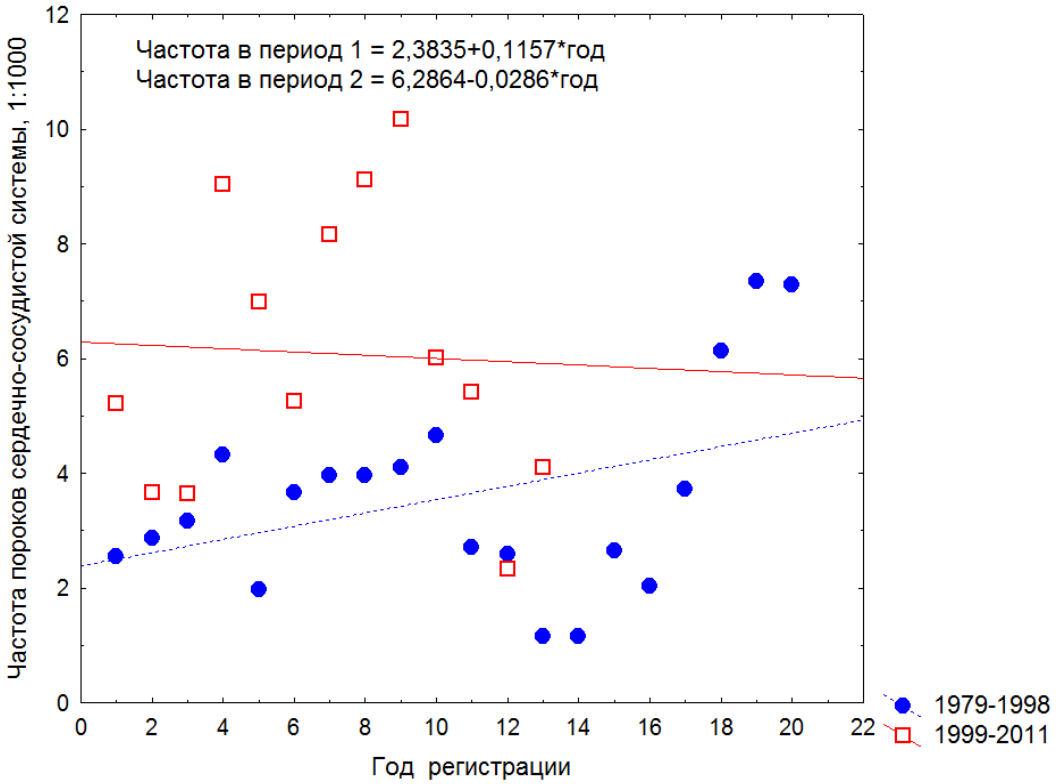


Рис. 28. Изменение показателей частоты регистрации пороков ССС у новорожденных города Томска в 1979-1998 г.г. и 1999-2011 г.г.

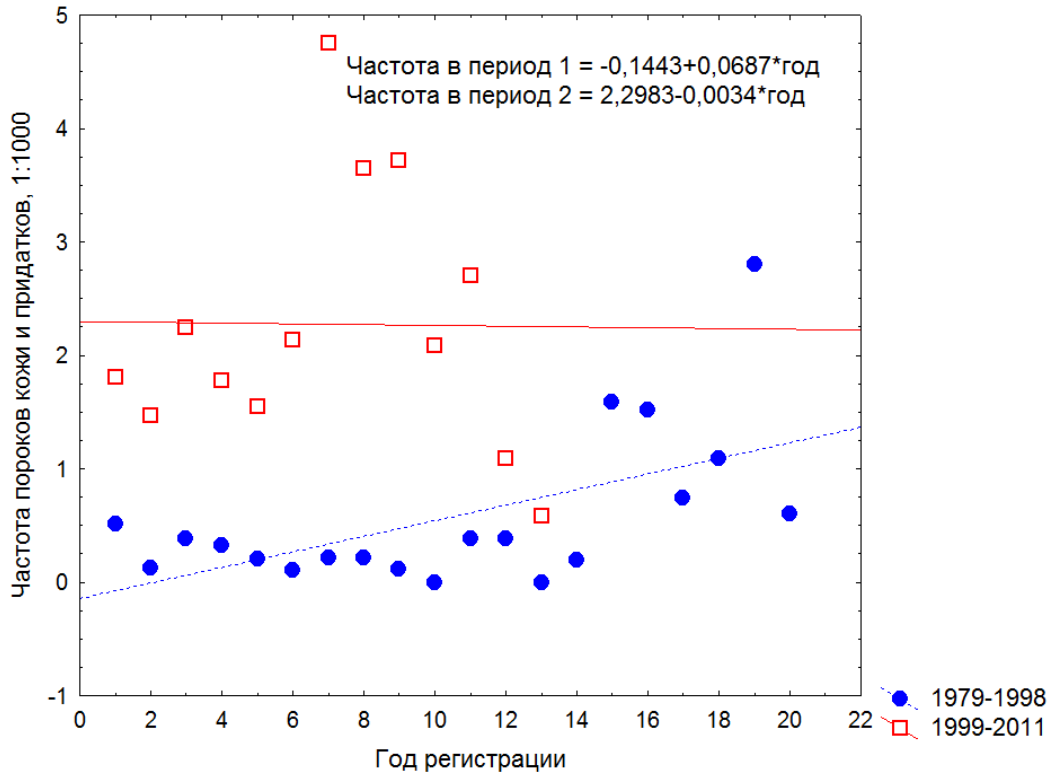


Рис. 29. Изменение показателей частоты пороков кожи и ее придатков у новорожденных города Томска в 1979-1998 г.г. и 1999-2011 г.г.

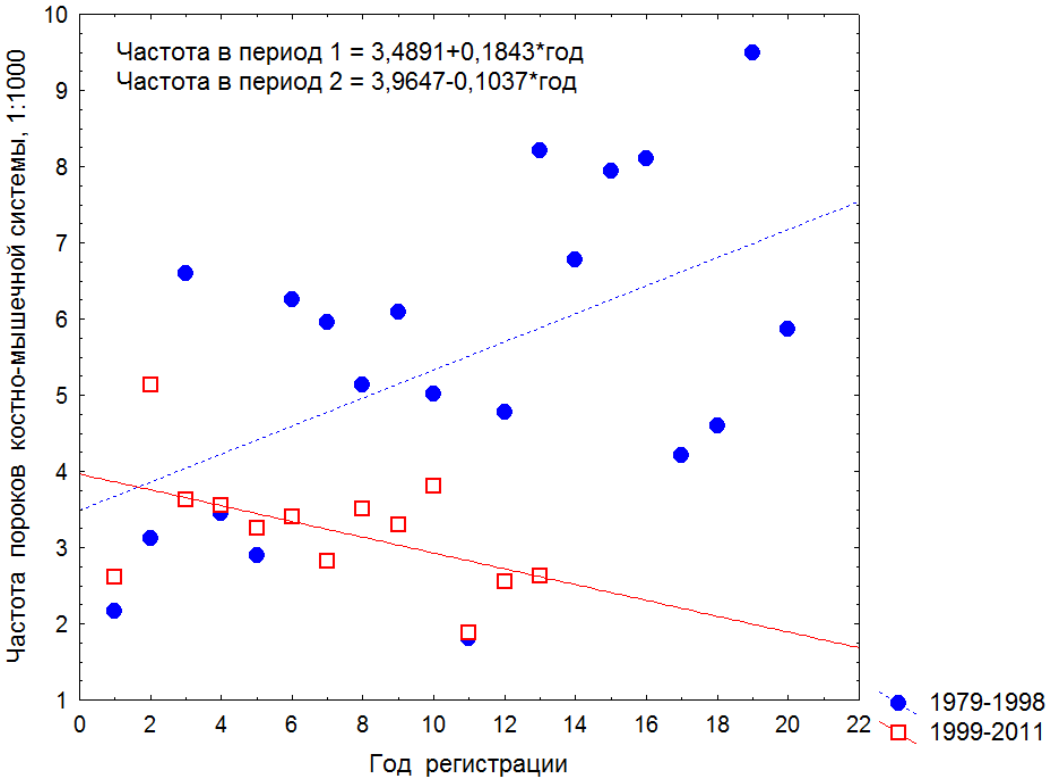


Рис. 30. Изменение показателей частоты пороков костно-мышечной системы у новорожденных города Томска в 1979-1998 г.г. и 1999-2011 г.г.

В четвертую группу были включены пороки развития лица и шеи, костно-мышечной (рис. 30), мочевой (рис. 31) и дыхательной систем. Изменений частоты пороков развития желудочно-кишечного тракта, половой и эндокринной системы среди новорожденных в исследуемые периоды не обнаружено.

Таким образом, при анализе частоты ВПР у новорожденных г. Томска все нозологические формы и группы ВПР были систематизированы соответственно направленности изменения их динамики в изучаемые периоды (табл. 23).

Нужно сказать, что изменения суммарной частоты полного спектра ВПР достаточно хорошо выражены и направленность динамики в изучаемые периоды различна: увеличение частоты отмечается с 1979 по 1998 год, затем наблюдается ее снижение (рис. 32).

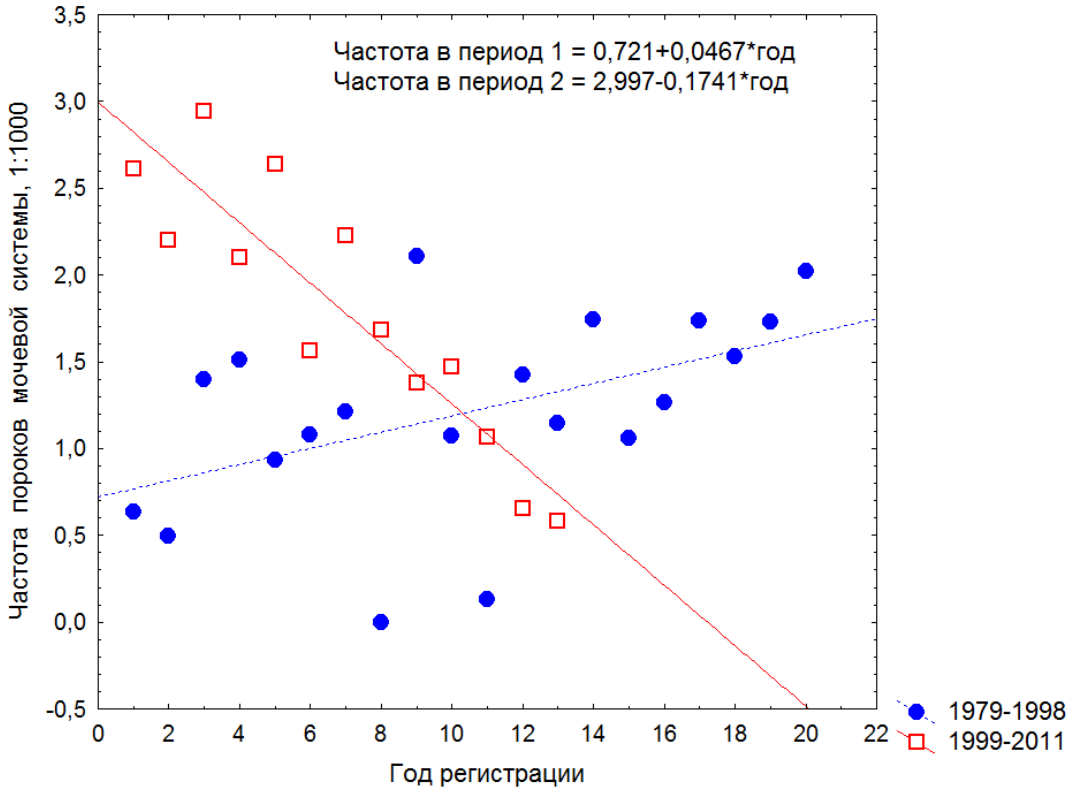


Рис. 31. Изменение показателей частоты пороков мочевой системы у новорожденных города Томска в 1979-1998 г.г. и 1999-2011 г.г.

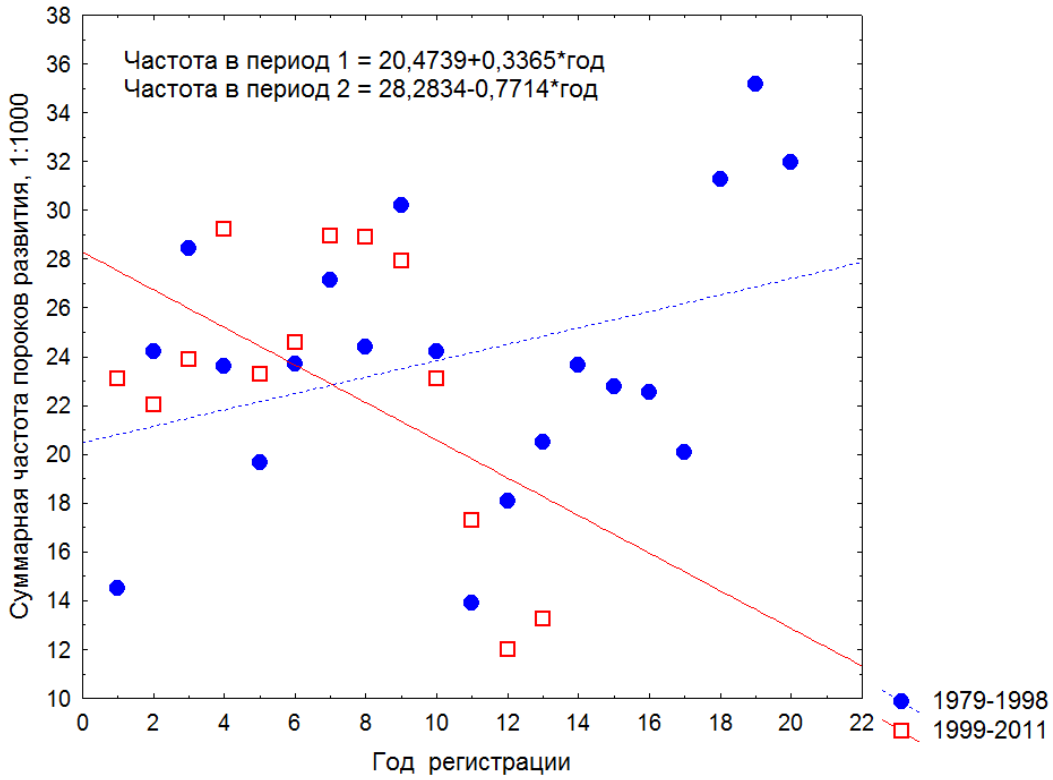


Рис. 32. Изменение суммарной частоты полного спектра ВПР у новорожденных города Томска в 1979-1998 г.г. и 1999-2011 г.г.

Наблюдаемые различия в распространенности ВПР в течение изученного временного промежутка могут быть обусловлены многими причинами, в том числе влиянием пренатальной диагностики, разные возможности диагностики пороков развития в разные годы наблюдения, изменением подходов к регистрации ВПР.

Несмотря на разнонаправленные тенденции динамики частот в два анализируемых периода существенной части пороков развития, изменения их распространенности в значительной мере определяются влиянием мероприятий **пренатальной диагностики.** К этим порокам развития относятся нозологические формы, которые составили первую и вторую группы (табл. 23).

Согласно данным отечественных и зарубежных исследований, в последние годы наблюдается увеличение числа пороков развития и хромосомных нарушений у плодов и рост частоты прерванных беременностей по поводу выявленного ВПР (Peller A.J. et al., 2004; Richmond S., Atkins J., 2005; Lelong N. et al., 2012; Жученко Л.А. с соавт., 2006; Марданова А.К., 2009; Панкова Е.Е., 2009; Доброскокова Н.Ф. с соавт., 2010; Wellesley D. et al., 2012). По этим данным, самый высокий показатель выявляемости в пренатальном периоде у плодов принадлежит порокам развития ЦНС. В настоящем исследовании показано, что анэнцефалия не регистрируется у новорожденных Томской области с 2003 года, то есть 100% этого порока развития ЦНС диагностируется пренатально с последующим прерыванием такой беременности (см. главу 4, подглава 4.1).

Необходимо обратить внимание на то, что не всегда раннее выявление порока развития у плода приводит к снижению частоты этой патологии в популяции. Так, при проведении демографической оценки воздействия дородового скрининга на распространенность синдрома Дауна во Франции, установлено, что рождение детей с синдромом Дауна уменьшилось только на 3% в год, так как не все женщины прерывали беременность (Khoshnood B. et al., 2004). При этом выявление синдрома Дауна пренатально в группе женщин старше 38 лет увеличилось в девять раз (от 9,5% до 84,9%), а среди женщин менее 38 лет – в 1,5 раза. Таким образом, частота отдельных форм ВПР зависит не только от их

раннего выявления у плода, но и от исхода такой беременности: принятия семьей решения о ее прерывании или сохранении.

Неодинаковые **возможности диагностики врожденной патологии** в разные годы наблюдения могут быть причиной увеличения частоты регистрации пороков развития. В настоящем исследовании эти ВПР вошли в состав третьей группы (табл. 23). Распространенность пороков развития сердечно-сосудистой системы увеличивается в первый период – с 1979 по 1998 год, достигает определенного показателя и на протяжении второго периода остается примерно на одном уровне. Улучшение диагностики, и, как следствие, выявляемости в более раннем возрасте, приводит к увеличению частоты регистрации агенезии и дисгенезии почек, которые отнесены к порокам развития строгого учета, и пороков развития сердечно-сосудистой системы (рис. 20, рис. 28). Данные научных публикаций показывают, что развитие методов диагностики ВПР сердечно-сосудистой системы приводит к увеличению регистрации пороков развития (Wren C. et al., 2000; Marelli A.J. et al., 2007; Van der Linde D. et al., 2011). Аналогичные результаты получены в других исследованиях, в которых зарегистрировано повышение общей частоты ВПС за счет увеличения количества дефектов межпредсердной и межжелудочковой перегородок и малых форм ВПС (Жученко Л.А. с соавт., 2006; Van der Linde D. et al., 2011).

Не менее значительным фактором, оказывающим влияние на изменения частоты ВПР, является изменение **подхода к регистрации** врожденных аномалий развития. 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»). Таким образом, с 1999 года в регионах Российской Федерации проводится обязательный учет 21 формы ВПР. Вместе с тем, с этого времени стали чаще регистрироваться также и пороки развития, не относящиеся к группе мониторируемых ВПР. Так, пороки развития кожи и

придатков, основную часть которых составляют невусы и гемангиомы, у новорожденных г. Томска наблюдаются с каждым годом чаще (табл. 22). Однако, скорее всего, этот факт не доказывает реального увеличения их частоты, а, вероятно, является результатом совершенствования системы регистрации ВПР. В то же время эти ВПР, не приводящие к серьезному нарушению функций органа, могут быть маркерами синдромальных форм наследственной патологии (Brouillard P., Vikkula M., 2007; Limaye N. et al., 2009).

Относительно непосредственного наблюдения влияния метода регистрации на показатели частоты ВПР особый интерес представляет гипоспадия, отнесенная к четвертой группе пороков развития (табл. 23), динамика которых характеризуется разнонаправленностью: увеличение в первый период и уменьшение – во второй, когда начала функционировать системы мониторинга ВПР. Такую же тенденцию в динамике этого порока развития отмечают и другие исследователи (Toppari J. et al., 2001; Abdullah N.A. et al., 2007). Обсуждаются возможные причины повышенного уровня гипоспадии и одной из главных считают ошибку регистрации (Pierik F.H. et al., 2002). Однако нельзя исключить влияние генетических факторов и воздействия внешней среды на распространенность этой патологии (Virtanen H.E., Toppari J., 2008; Van der Zanden L.F.M. et al., 2012). Особенностью полученных результатов в настоящей работе следует считать резкое снижение частоты гипоспадии во второй период наблюдения.

При регистрации полного спектра ВПР также установлены противоположные (относительно двух периодов наблюдения) изменения динамики для пороков развития костно-мышечной (рис. 30), мочевой (рис. 31) и дыхательной систем. При этом не исключено, что выраженное снижение показателей частоты некоторых ВПР костно-мышечной системы (врожденный вывих и подвывих бедра, варусные и вальгусные деформации стоп) в течение второго периода наблюдения также может объясняться эффектом синдрома «внимания» врачей и результатом проведения осмотров узкими специалистами (хирургами, ортопедами) (Чухраева И.Ю., 2011).

Таким образом, 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 пороков развития 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. Неслучайно некоторые исследователи считают невозможным сравнение показателей частот ВПР в популяции, если на протяжении периода наблюдения был изменен метода сбора данных (Fornoff J.E. et al., 2005). Стандартизация методов учета пороков развития даст возможность свести отличия по частоте, связанной с ошибкой регистрации, к минимуму. Приближение к реальным оценкам распространенности ВПР в популяции позволит более качественно разрабатывать программы профилактики ВПР различного уровня и применять эффективные регионально ориентированные алгоритмы наблюдения за пациентами.

3.2.3. Возраст обследуемых групп и распространенность врожденных пороков развития

Оценки частоты ВПР могут зависеть от того онтогенетического периода, на протяжении которого регистрируются пороки развития. Исследование зависимости уровня частоты ВПР от возраста обследуемых групп проведено на примере группы пороков развития сердечно-сосудистой системы. Врожденные пороки сердца и магистральных сосудов – серьезные аномалии развития сердечно-сосудистой системы с высокой степенью летальности на первом году жизни и одна из главных причин детской смертности (Saxena A., 2005; Dolk H., et al., 2011; Информационный бюллетень ВОЗ, 2012; статистический бюллетень «Естественное движение населения Российской Федерации за 2012», 2013;

бюллетень «Население и общество», 2013). Изучение этиологии, разработка профилактических мероприятий, планирование и организация медицинской помощи пациентам с этой патологией возможны только на основе точных сведений о распространенности ВПС в регионах.

Частота регистрации и структура пороков развития ССС у детей 1 года в г. Томске были изучены за 8-летний период (1999-2006 г.г.). Общая распространенность пороков развития сердечно-сосудистой системы в исследуемой группе составила 9,21 на 1000 родов (табл. 24). Частота регистрации 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‰) (см. табл. 3).

Результаты многочисленных эпидемиологических исследований демонстрируют широкую вариабельность общей распространенности ВПС, и частота, с которой они регистрируются в разных возрастных группах, также изменяется в широких пределах (см. табл. 3). Показатель распространенности ВПС у новорожденных варьирует от 3,57 до 14,2 на 1000 (Крикунова Н.И. с соавт., 2004; Тильтаева Л.А. с соавт., 2012).

По сообщению Marelli A.J. с соавторами (2007) частота ВПС у детей в возрасте от 0 до 17 лет составляет 11,89‰. В научных публикациях есть сведения о распространенности пороков развития ССС в других обследованных когортах, однако сравнение показателей частоты регистрации этой группы ВПР может быть не корректным из-за несовпадения возрастных границ групп обследуемых (Khalil S.I., et al., 1997; Chadha et al., 2001; Bahadur K.C. et al., 2003; Marionabs E. et al., 2006; Антонов О.В., 2007).

Структура пороков развития ССС в группе детей в возрасте 1 года в г. Томске выглядела следующим образом. Самая частая форма ВПС - это дефект межпредсердной перегородки (ДМПП), его частота - 4,0 на 1000 родившихся, доля этой формы среди всех пороков ССС составила 43,4%. Второе место по частоте регистрации занимает дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП) - 2,55‰, его доля среди всех ВПС - 27,7% (табл. 24).

Таблица 24

Частота ВПР сердечно-сосудистой системы (1:1000) у детей до 1 года в г. Томске (1999-2006 г.г.)

Нозологические формы	**Годы**									**Доля среди всех ВПР ССС (%)**
	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	Всего	
	Количество новорожденных									
	4978	5451	5778	6192	6443	7039	6739	7124	49744	
	Частота 1:1000									
Дефект межжелудочковой перегородки	0,41	1,47	1,38	2,26	4,5	3,55	2,96	2,95	2,56	27,7
Дефект предсердной перегородки	2,25	2,75	2,6	2,58	2,79	5,25	7,27	5,33	4,0	43,4
Другие формы врожденных пороков сердца	2,87	2,2	3,46	1,94	4,34	2,27	2,52	1,82	2,65	28,9
Всего	5,41	6,42	7,44	6,78	11,63	11,07	12,75	10,1	9,21	100

Все остальные формы ВПС регистрировались с частотой 2,65‰, и на них пришлось оставшиеся 28,9%.

На гистограмме отчетливо видна динамика увеличения частоты ДМЖП и ДМПП на протяжении периода наблюдения и их вклада в общий показатель частоты ВПС (рис. 33).

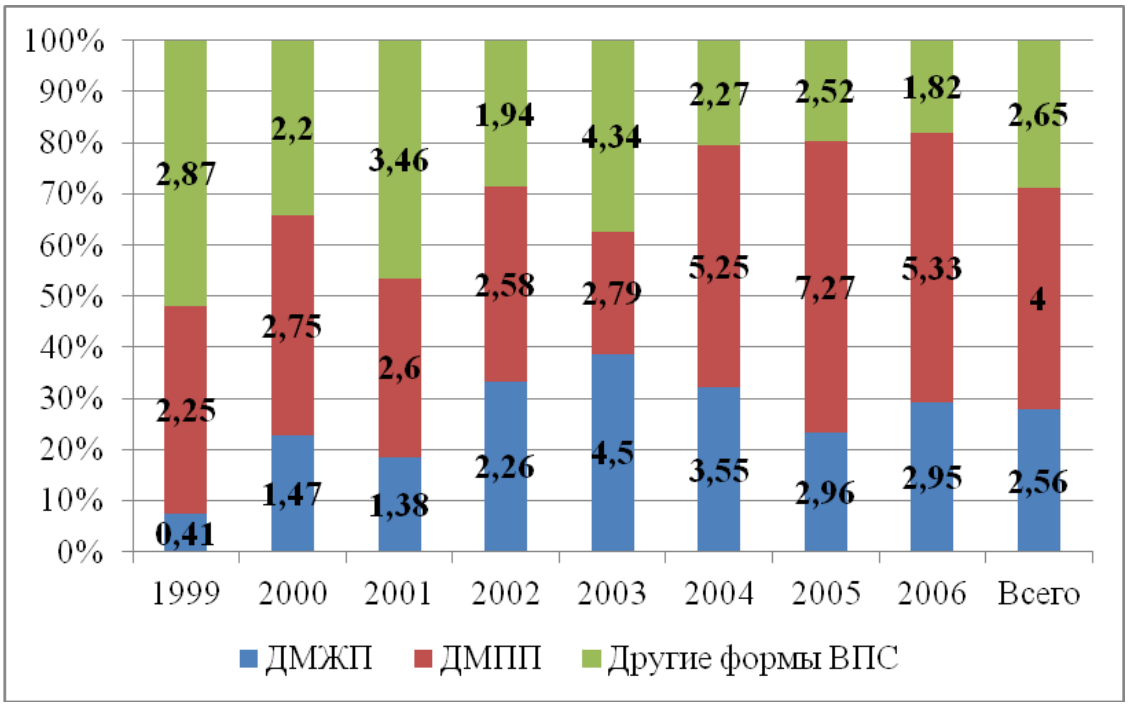


Рис. 33. Динамика частоты различных пороков ССС и их вклад в общий показатель ВПС.

Вариации в структуре ВПС показаны в разных возрастных группах обследуемых и в разные временные периоды наблюдения (Wren C. et al., 2000; Bahadur K.C. et al., 2003; Saxena A.,2005; Marelli A.J. et al., 2007; Van der Linde D., et al., 2011). Установлено, что у детей в старшем возрасте чаще регистрируют изолированные и потенциально корректируемые аномалии: ДМПП, ДМЖП и открытый артериальный проток, чем в периоде новорожденности.

Более детальное рассмотрение структуры пороков развития ССС, систематизированных согласно классификации МКБ-10 (табл. 25), позволило сделать аналогичный вывод. В группе детей в возрасте 1 года г. Томска среди

всех ВПС самыми частыми были ДМПП, ДМЖП и артериальный проток – 4,0, 2,56 и 0,49‰, соответственно.

Таблица 25

Частота ВПР сердечно-сосудистой системы у детей до 1 года (1999-2006 г.г.)

МКБ-10	**Нозологические формы**	**Частота 1:1000**
Q20.0	Общий артериальный ствол	0,14
Q20.1	Удвоение выходного отверстия правого желудочка	0,02
Q20.3	Транспозиция магистральных сосудов	0,28
Q20.8	Другие врожденные аномалии сердечных камер и соединений	0,04
Q21.0	Дефект межжелудочковой перегородки	2,56
Q21.1	Дефект межпредсердной перегородки	4,0
Q21.2	Дефект предсердно-желудочковой перегородки	0,44
Q21.3	Тетрада Фалло	0,2
Q22.1	Врожденный стеноз клапана легочной артерии	0,04
Q22.5	Аномалия Эбштейна	0,02
Q23.0	Врожденный стеноз аортального клапана	0,02
Q23.1	Врожденная недостаточность аортального клапана	0,04
Q23.4	Синдром левосторонней гипоплазии сердца	0,1
Q23.8	Другие врожденные аномалии аортального и митрального клапанов	0,14
Q24.0	Декстрокардия	0,04
Q24.5	Аномалия развития коронарных сосудов	0,02
Q24.8	Другие уточненные врожденные аномалии сердца	0,32
Q25.0	Открытый артериальный проток	0,49
Q25.1	Коарктация аорты	0,06
Q25.6	Стеноз легочной артерии	0,12
Q26.2	Тотальная аномалия соединения легочных вен	0,04
Q26.3	Частичная аномалия соединения легочных вен	0,06
Q26.8	Другие врожденные аномалии крупных вен	0,02
Всего		9,21

Анализ динамики частот ВПС позволил установить статистически значимую положительную зависимость между увеличением частоты регистрации нескольких форм ВПС и годом исследования: ДМЖП ($r=0,78$, $p<0,05$) и ДМПП ($r=0,97$, $p<0,0001$) (рис. 34). Для остальных форм ВПС, которые наблюдаются с меньшей частотой, подобной тенденции не отмечается ($r=0,19$, $p=0,65$).

При попарном сравнении частот изучаемых форм ВПС выявлена их кластеризация по годам: приблизительно одинаковый уровень выявления всех форм патологии отмечается с 1999 по 2002; увеличение частоты ряда нозологических форм наблюдается с 2003 по 2006 год. Обращает на себя внимание изменение распространенности в изучаемый период времени двух часто встречающихся форм ВПС: ДМПП и ДМЖП. При оценке динамики ДМЖП определяются два временных кластера: 1999-2001 и 2003-2006 годы. Частота этой формы ВПС в 2002 году статистически значимо отличалась от показателей внутри обоих указанных временных периодов ($p<0,008$).

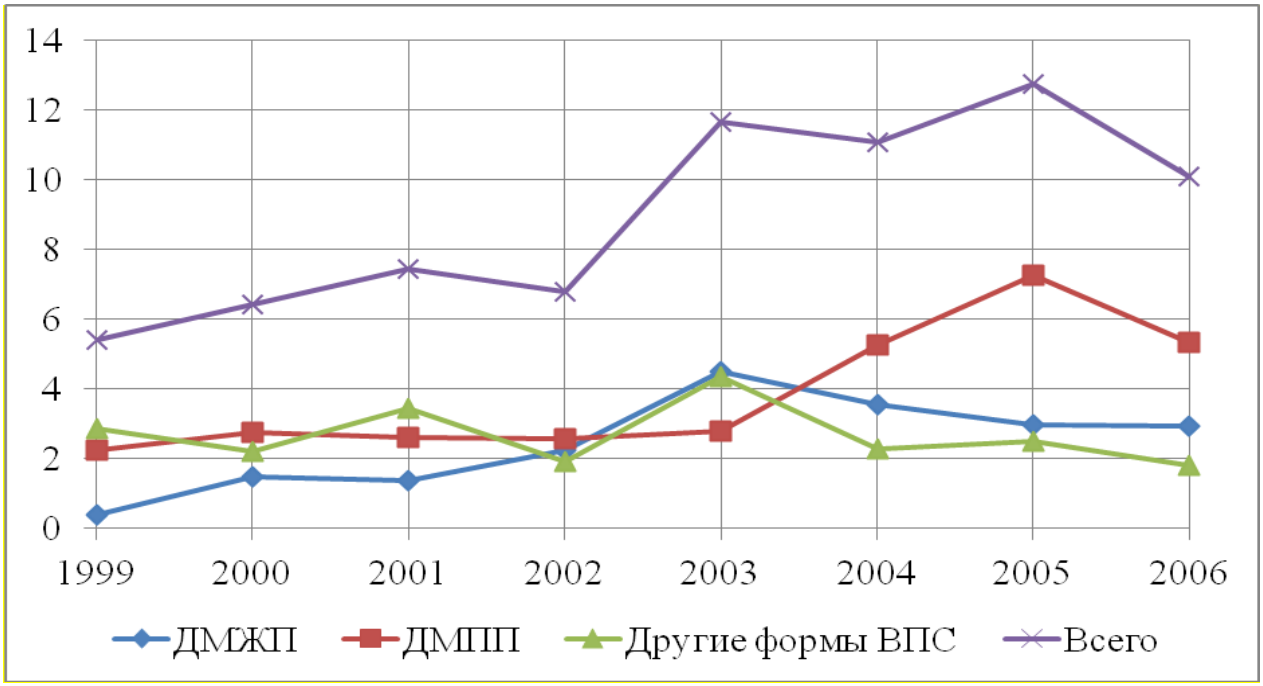


Рис. 34. Динамика частоты (1:1000) отдельных форм ВПС у детей в возрасте 1 года в г. Томске (1999-2006 г.г.).

При анализе распространенности дефектов межпредсердной перегородки также выделены два временных кластера, в которые были зафиксированы изменения показателей частоты: 1999-2003 и 2004-2006 годы (рис. 34). Выявленная тенденция увеличения частоты регистрации ДМПП связана с ростом распространения этого ВПС в 2004 и 2005 годах ($p<0,001$). Несмотря на то, что в 2006 наблюдалось некоторое уменьшение частоты ДМПП, оно не достигло показателей за период с 1999 по 2003 год. Распространенность всех остальных форм пороков развития сердечно-сосудистой системы в течение всего периода исследования оставалась примерно на одном уровне (рис. 34).

Таким образом, изучение динамики частоты пороков развития ССС у детей в возрасте 1 года позволило установить, что основной вклад в увеличение общего показателя распространенности ВПС внесли дефекты межпредсердной и межжелудочковой перегородок. Результаты настоящего исследования по оценке частоты и динамики ВПС согласуются с данными других исследователей (Жученко Л.А. с соавт., 2006; Bahadur K.C. et al., 2003; Begi H. et al., 2003; Chadha S.L. et al. 2001; Cymbron T. et al., 2006; Dolk H., et al., 2011; Van der Linde D., et al., 2011). За последнее десятилетие в разных регионах наблюдается повышение распространенности ВПС. Увеличение числа пациентов с ВПС, по мнению Marelli A.J. с соавторами (2007), может быть следствием роста количества родов, связанных с увеличением возраста матери и терапевтических вмешательств в течение первого триместра беременности. В регионах Российской Федерации отмечается увеличение регистрации пороков развития сердечно-сосудистой системы вследствие незакрытия фетальных шунтов (Мещеряков В.В. с соавт., 2007). По мнению авторов, это связано, в основном, с увеличением доли глубоко недоношенных детей и новорожденных с респираторными расстройствами. Наряду с этим наблюдается тенденция к росту заболеваемости сложными и редкими тяжелыми формами ВПС.

В рамках настоящего исследования изучена распространенность пороков развития ССС в двух возрастных когортах: у новорожденных и детей 1 года (рис. 35). С 1999 по 2006 год в г. Томске частота регистрации ВПС у детей в возрасте 1

года превышает таковую у новорожденных: 9,21 и 6,53‰, соответственно ($p \leq 0,05$). Между тем в течение изученного временного периода можно отметить большой диапазон колебаний общей частоты ВПС у новорожденных в отдельные годы и статистически значимый рост этого показателя у детей в возрасте 1 года.

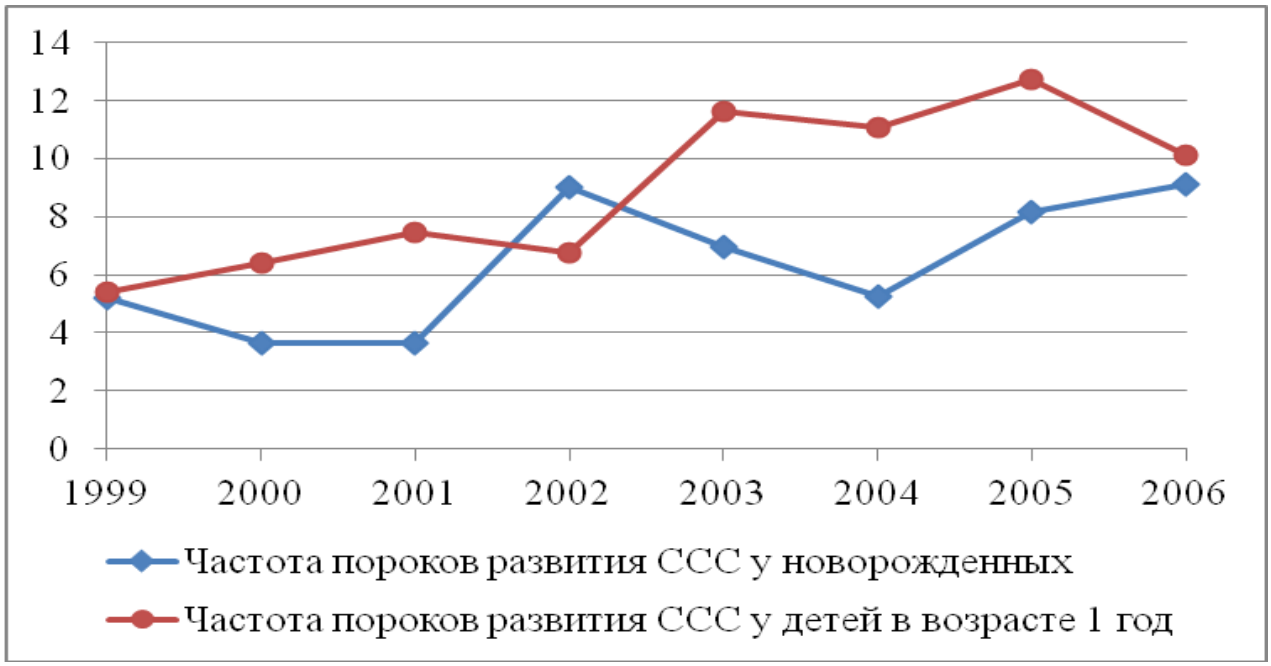


Рис. 35. Распространенность пороков развития ССС (1:1000) у новорожденных и детей в возрасте 1 года в г. Томске (1999-2006 г.г.).

Одним из факторов, оказывающим воздействие на оценку показателей распространенности пороков развития сердечно-сосудистой системы, является использование эхокардиографии для постановки диагноза, наличие ресурсов для диагностики этой патологии и квалифицированных специалистов (Van der Linde D. et al., 2011). Рост частоты регистрации ВПС у детей в возрасте 1 года, обнаруженный в настоящем исследовании, в определенной степени может быть обусловлен высоким качеством оказания специализированной кардиологической помощи населению Томской области. Нельзя исключить влияния и других факторов – тератогенных, генетических. Однако для того, чтобы оценить вклад каждого из этих факторов в общий показатель частоты патологии, важно продолжать мониторинг ВПР, проводить диспансеризацию всех семей, где есть дети с врожденными пороками.

Высокие показатели частоты ВПС в разных возрастных группах определяют необходимость проведения профилактических мероприятий по снижению риска развития врожденной патологии у плода и новорожденного. Внедрение программ первичной профилактики ВПР может вносить определенный вклад в снижение распространенности отдельных форм пороков развития. Первичная профилактика фолатзависимых ВПР – периконцепционная профилактика – заключается в приеме женщинами до зачатия и/или в первом триместре беременности фолиевой кислоты. Такая программа внедрена Медико-генетической службой в работу женских консультаций в Московской области, в результате чего было отмечено снижение общей частоты ВПС за счет дефектов межпредсердной и межжелудочковой перегородок (Жученко Л.А. с соавт., 2006). По сообщениям исследователей в других регионах мира применение поливитаминных препаратов, содержащих рекомендованную дозу фолиевой кислоты, привело к снижению частоты ВПС у новорожденных (Cortés F. et al., 2012; Szabó N. et al., 2013). Улучшение диагностики и методов лечения ВПС повышают выживаемость детей с указанной патологией, однако есть данные, что увеличение продолжительности жизни таких пациентов значительно повышает риск приобретения других форм заболеваний сердца во взрослом состоянии (Marelli A.J. et al., 2007).

Итак, при изучении частоты пороков развития ССС у новорожденных и у детей 1 года жизни зарегистрированы статистически значимые отличия по частоте пороков развития ССС: 6,53 и 9,21‰, соответственно ($p \leq 0,05$). На протяжении периода исследования (1999-2006 г.г.) отмечен рост общего показателя частоты ВПС в обеих группах, в основном, за счет двух форм: дефектов межжелудочковой ($r=0,78$, $p<0,05$) и межпредсердной перегородок ($r=0,97$, $p<0,0001$).

Результаты, полученные в настоящем исследовании, согласуются с данными публикаций по распространенности пороков развития ССС (Grech V. et al., 1999; Guitti J.C.S., 2000; Wren C. et al., 2000; Begi H. et al., 2003; Cymbron T. et al., 2006; Антонов О.В., 2007; Жученко Л.А. с соавт., 2008; Schwedler G. et al., 2011; Agadoorappa P. et al., 2011; Van der Linde D., et al., 2011; Тильтаева Л.А. с соавт.,

2012). Учет пороков развития в разных возрастных группах позволяет уточнить показатели распространенности на популяционном уровне и скорректировать объем оказания медицинской помощи пациентам. Наблюдение врача-генетика дает возможность подтвердить, либо исключить генетическую патологию, и, что немаловажно, провести проспективное медико-генетическое консультирование и определить тактику при планировании деторождения в семье в будущем.

При выполнении настоящего исследования у пациента с ВПС был диагностирован генетический синдром, обусловленный микроделецией. Ниже представляем это клиническое наблюдение.

Клиническое наблюдение 2. Синдром Вильямса-Бойрена. Беременная женщина 30 лет обратилась в генетическую клинику НИИ медицинской генетики СО РАМН для проведения эхографического исследования плода в 21 неделю гестации. При обследовании у плода был выявлен порок развития ССС (стеноз легочной артерии). Для исключения хромосомной патологии был проведено инвазивное вмешательство (кордоцентез) и получен плодный материал. Стандартный цитогенетический анализ (G-окраска) не выявил структурных и числовых нарушений: кариотип 46, XY (проанализировано 10 метафаз). Акушерами-гинекологами совместно с кардиохирургами была определена тактика ведения и родоразрешения беременной с последующим хирургическим исправлением врожденного дефекта ССС. После рождения у мальчика был подтвержден диагноз врожденного порока сердечно-сосудистой системы - стеноз ветвей легочной артерии.

Ребенок от 2-й беременности, вторых родов; родился от доношенной беременности в 39 недель (масса 3250 грамм, рост 50 см) с оценкой по шкале Апгар 8 баллов. Беременность протекала без осложнений. Родители здоровы, родословная не отягощена, кровное родство отрицают (рис. 36).

Врачом-генетиком при осмотре пациента К. в возрасте 3-х месяцев были зарегистрированы следующие диагностические признаки: необычное лицо - эпикант, короткий нос с открытыми вперед ноздрями, широкая верхняя челюсть, полные щеки, микрогнатия, оттопыренные уши.

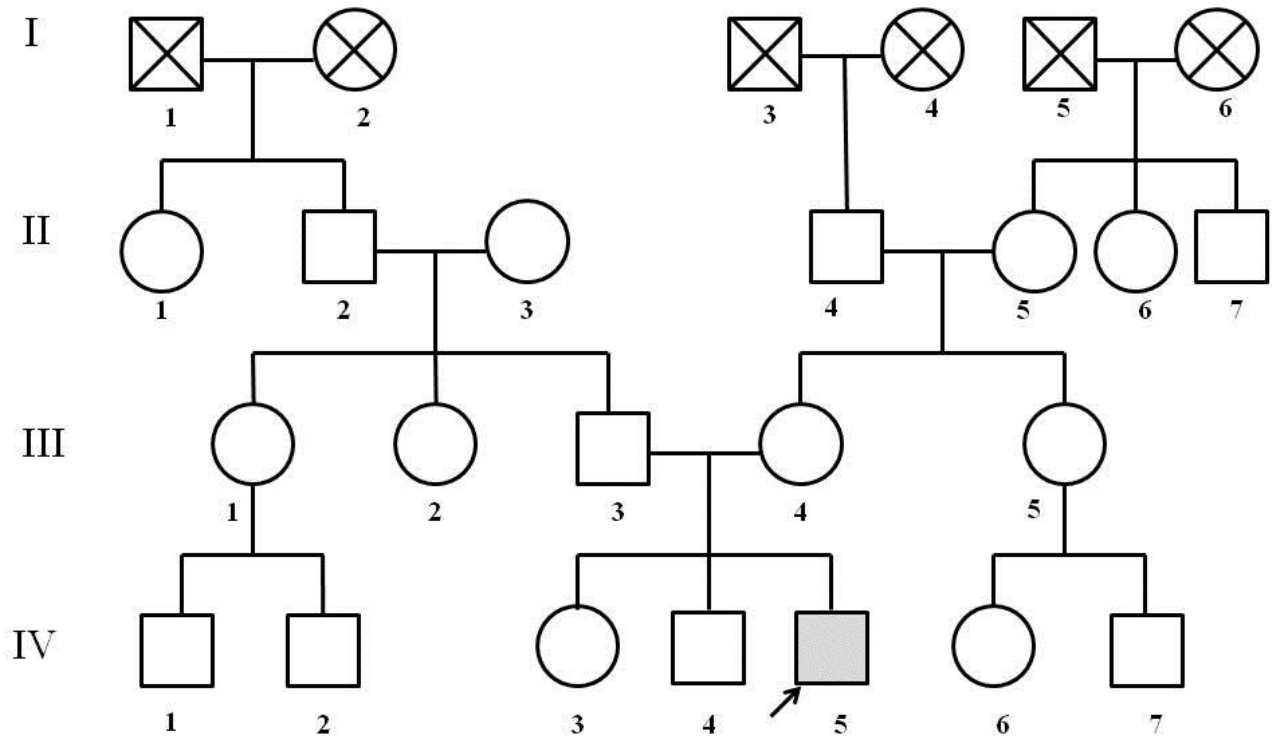


Рис. 36. Родословная пациента К. (IV, 5) с синдромом Вильямса-Бойрена.

В дальнейшем у ребенка отмечались мышечная гипотония и прогрессирующая деформация позвоночника. Присутствие характерных клинических симптомов позволило заподозрить наличие генетической патологии и провести дополнительное обследование с использованием молекулярно-цитогенетических методов. Методом FISH была выявлена микроделеция хромосомы 7 в критической области синдрома Вильямса (рис. 37). Кариотип пробанда был определен как: 46,XY.ish del(7)(q11.23q11.23)(ELN-)(D7Z1+).

К минимальным диагностическим признакам синдрома Вильямса-Бойрена (синдром идиопатической инфантильной гиперкальциемии, синдром «лица эльфа») относятся: необычное лицо, надклапанный стеноз аорты или легочной артерии, гиперкальциемия; характерны эпикант, короткий нос с открытыми вперед ноздрями, уплощенная средняя часть лица, широкая верхняя челюсть, полные щеки и губы, микрогнатия, оттопыренные уши.

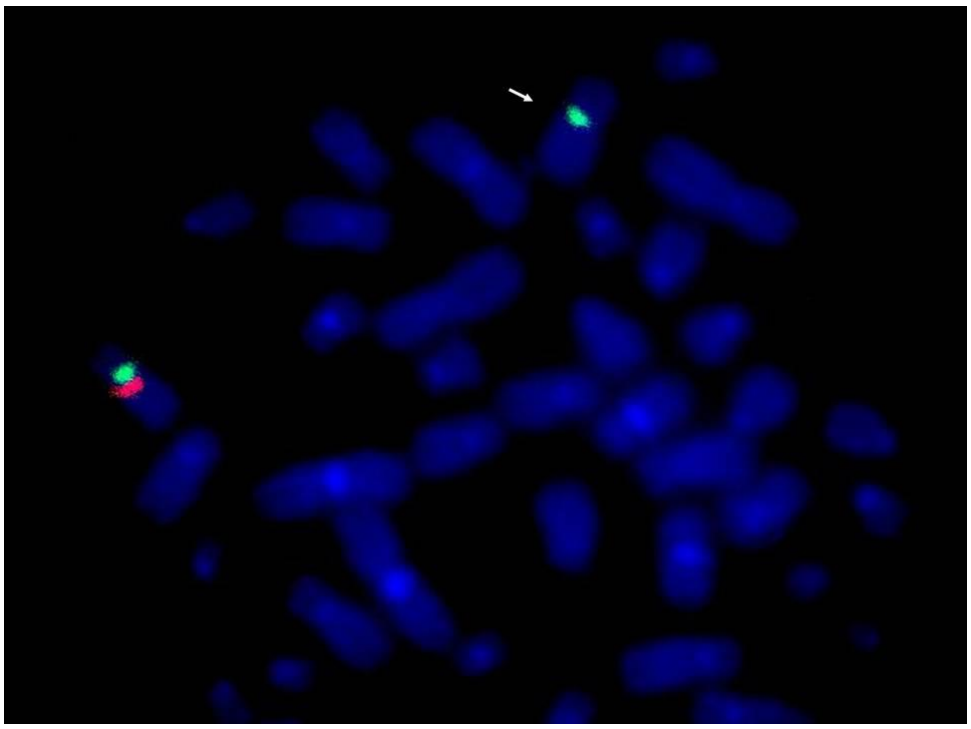


Рис. 37. Метафазная пластинка пациента К. с микроделецией в хромосоме 7 в критической области синдрома Вильямса. При проведении FISH использовался ДНК-зонд на область микроделеции (ELN, красный сигнал) и ДНК-зонд на центромерный регион (D7Z1, зеленый сигнал) хромосомы 7. Отсутствие гибридизационного сигнала красного света от ДНК-зонда ELN свидетельствует о микроделеции (хромосома с микроделецией указана стрелкой). DAPI-окраска. 1500 ×.

Типичные для данного синдрома черты лица формируются примерно к 4 годам. Среди пороков развития сердечно-сосудистой системы в 73% случаев у пациентов диагностируется надклапанный стеноз аорты, в 41% - стеноз легочной артерии и у 50% пациентов диагностируют дефекты перегородок сердца. В ряде исследований показана высокая частота аномалий развития брюшной стенки, наружных половых органов и мочевыводящих путей (Sammour Z.M. et al., 2014). Отмечаются умственная недостаточность различной степени; разнообразные психические нарушения, усугубляющие нарушение интеллекта; деформации скелета; гиперакузия. В возрасте 8-18 месяцев у больных часто наблюдается

гиперкальциемия, приводящая к гипотонии, запорам, анорексии, рвоте, полиурии, полидипсии, почечной недостаточности. Популяционная частота синдрома составляет 1:10000 (Козлова С.И., Демикова Н.С., 2007).

Причиной этого моногенного заболевания является мутация в гене эластина (*ELN*), картированного на 7 хромосоме (7q11.2), тип наследования синдрома – предположительно аутосомно-доминантный (OMIM 194050) (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=194050). Микроделеция региона 7q11.2, содержащего ген эластина, также является причиной синдрома, но такие случаи в основном являются спорадическими. Именно такой вариант синдрома Вильямса был зарегистрирован у пациента К.

В настоящее время известно несколько десятков нозологических форм, при которых выявлены микроструктурные нарушения хромосом. К этой группе относятся синдромы Лангера-Гидеона (трихо-рино-фалангеальный синдром), Видемана-Беквита, Прадера-Вилли, Энгельмана, Миллера-Диккера и другие (Козлова С.И., Демикова Н.С., 2007). Значительная часть множественных ВПР, нарушений полового развития, отклонений умственного развития, эндокринных и гематологических заболеваний у человека связана с изменением числа или структуры хромосом. При проведении стандартного цитогенетического анализа диагностируются хромосомные аберрации (структурные, числовые), тогда как микроструктурные нарушения хромосом в большинстве случаев остаются неустановленными. Поиск и выявление микроструктурных хромосомных перестроек с помощью высокоразрешающих методов хромосомного анализа позволяют уточнить этиологию каждого конкретного случая и способствуют решению вопросов о причинах клинико-генетической гетерогенности ряда наследственных синдромов и множественных ВПР. Молекулярно-цитогенетические методы являются перспективными для диагностики такого типа хромосомных нарушений (Speicher M.R, Carter N.P., 2005; Dimitrov B.I. et al., 2010; Balikova I. et al., 2011; Jaillard S. et al., 2011; Quelin C. et al., 2012; Wellesley D. et al., 2012).

Врожденные пороки сердца регистрируются в разных возрастных группах (Grech V. et al., 1999; Guitti J.C.S., 2000; Wren C. et al., 2000; Chadha et al., 2001; Крикунова Н.И., Назаренко Л.П., 2002; Bahadur K.C. et al., 2003; Begi H. et al., 2003; Cymbron T. et al., 2006; Marionabs E. et al., 2006; Антонов О.В., 2007; Marelli A.J. et al., 2007; Жученко Л.А. и др., 2008; Agadoorappa P. et al., 2011; Schwedler G. et al., 2011; Van der Linde D., et al., 2011; Dolk H. et al., 2011; Bourdial H et al., 2012; Тильтаева Л.А. с соавт., 2012). Показано, что большинство пороков развития сердечно-сосудистой системы являются изолированными, в 21-33% они сочетаются с аномалиями развития других систем органов, и примерно 10% ВПС ассоциированы с моногенными синдромами и генетическими заболеваниями (Frias J.L., 1993; Massin M.M. et al., 2007). Установление генетической причины заболевания или синдрома может иметь значение при выборе тактики ведения пациента кардиологом, кардиохирургом, педиатром, ортопедом и другими специалистами. Верификация диагноза у пациента К. в достаточно раннем возрасте позволила скорректировать план наблюдения и разработать индивидуальный комплекс профилактических, лечебных и реабилитационных мероприятий.

Следует отметить, что в большинстве случаев установление диагноза синдрома в первые годы жизни ребенка представляет определенные трудности (Waxler J.L. et al., 2013). Это связано с тем, что манифестация наследственного заболевания и синдрома, развитие и формирование клинических симптомов может происходить в течение нескольких лет и при рождении ребенка часто имеет место только порок развития сердечно-сосудистой системы. Использование всего арсенала диагностических технологий для постановки точного диагноза является первоочередной задачей врача, особенно в тех случаях, когда помимо порока сердца имеются дисморфии и/или аномалии других органов и систем. Установление точного диагноза хромосомных нарушений, в том числе и на микроструктурном уровне, дает возможность проводить эффективную профилактику – пренатальную и преимплантационную диагностику в отягощенных семьях.

ГЛАВА 4.
ЭФФЕКТИВНОСТЬ ГЕНЕТИКО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ, НАПРАВЛЕННЫХ НА УМЕНЬШЕНИЕ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ В ПОПУЛЯЦИИ

В настоящем разделе работы представлены результаты анализа динамики частот ВПР обязательного учета в Томской области за период с 1999 по 2011 годы в двух обследуемых когортах: у новорожденных и среди плодов с ВПР, которые были диагностированы в пренатальном периоде и элиминированы вследствие прерывания беременности. Полученные данные позволили оценить эффективность мероприятий пренатальной диагностики в Томской области.

4.1. Динамика пороков развития обязательного учета по данным эпидемиологического мониторинга врожденных пороков развития в Томской области

Изучение частоты **пороков развития обязательного учета среди новорожденных** в течение 13-летнего периода (1999-2011 г.г.) позволило установить значительное уменьшение суммарной частоты этой группы ВПР (рис. 38). Величина коэффициента корреляции между суммарной частотой 21 формы ВПР и годом исследования (под годом исследования понимается порядковый номер года от момента начала изучаемого периода от 1 до 13) составила –0,94, данная закономерность – статистически значимая (табл. 26).

Средние значения частоты пороков развития обязательного учета и стандартная ошибка среднего представлены в таблице 26. Следует отметить, что за период с 1999 по 2011 год были зарегистрированы лишь единичные случаи эписпадии и экстрофии мочевого пузыря, поэтому их усредненные оценки, представленные в таблице, не являются значимыми.

Таблица 26

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

№	Нозологическая форма	Частота$^{\alpha}$ 1:1000	r*
1.	Анэнцефалия	0,04±0,03	- 0,41
2.	Спинномозговая грыжа	0,34±0,11	- 0,60 *
3.	Энцефалоцеле	0,03±0,02	- 0,31
4.	Врожденная гидроцефалия	0,53±0,09	- 0,12
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
8.	Транспозиция крупных сосудов	0,13±0,05	- 0,67 *
9.	Гипоплазия левого сердца	0,07±0,03	- 0,30
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
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
17.	Диафрагмальная грыжа	0,15±0,05	- 0,74 *
18.	Омфалоцеле	0,06±0,03	- 0,51
19.	Гастрошизис	0,16±0,05	- 0,58 *
20.	Синдром Дауна	0,84±0,11	- 0,73 *
21.	Множественные ВПР	0,88±0,17	- 0,63 *
Суммарная частота ВПР		6,16±0,68	- 0,94 *

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 $p \leq 0,05$.

В целом, сравнение полученных частот ВПР у новорожденных с данными по другим территориальным группам (см. табл. 2, табл. 17) показало, что они находятся в диапазоне средних значений частот ВПР по Российской Федерации и страна Европы, входящих в международный регистр EUROCAT (Демикова Н.С., Кобринский Б.А., 2011).

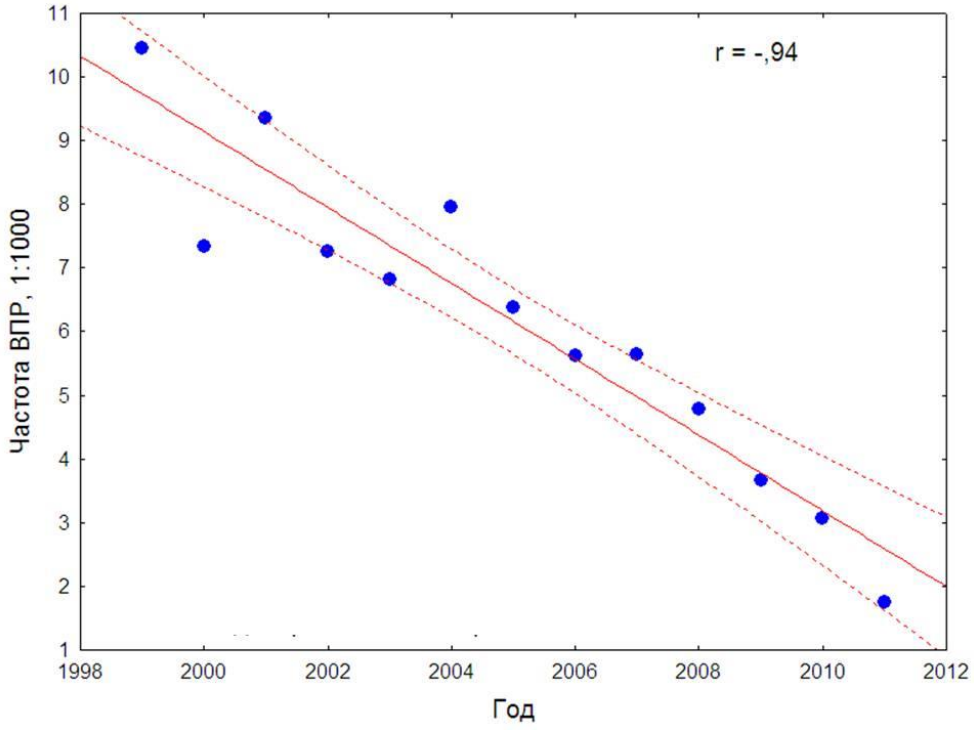


Рис. 38. Динамика суммарной частоты пороков развития обязательного учета (21 форма ВПР) у новорожденных (1999-2011 г.г.) (здесь и далее на графиках пунктирной линией отмечен 95% доверительный интервал).

Для того, чтобы оценить вклад каждого порока развития в снижение суммарной частоты этой группы ВПР, была рассмотрена динамика их распространенности отдельно. По результатам проведенного анализа все формы ВПР разделились на две группы (рис. 39). Для значительной части ВПР, которые составили первую группу, статистически значимого изменения частот во времени не установлено. Все обнаруженные изменения частоты нескольких форм пороков развития у новорожденных в течение изучаемого временного периода имели тенденцию к снижению и эти ВПР образовали вторую группу. Статистически значимые изменения частоты регистрации были обнаружены для спинномозговой

грыжи, транспозиции крупных сосудов, гипоспадии, диафрагмальной грыжи, гастрошизиса, синдрома Дауна и множественных ВПР (рис. 39). В течение наблюдаемого периода распространенность перечисленных пороков развития уменьшалась.

Рис. 39. Классификация врожденных пороков обязательного учета у новорожденных в зависимости от динамики их частоты во времени (1999-2011 г.г.).

В таблице 26 представлены значения коэффициентов корреляции частот изучаемых пороков с годом исследования. Нужно отметить, что для показателя частоты омфалоцеле, отнесенного нами в первую группу (рис. 39), величина коэффициента корреляции с годом исследования не достигает статистической значимости, однако обнаруженные тенденции уменьшения частоты этого порока развития у новорожденных достаточно выражены (табл. 26).

В течение исследуемого периода сильнее всего снижалась частота гипоспадии, величина коэффициента корреляции составила – 0,95 (табл. 27, рис. 40). Показатели частоты гипоспадии по данным различных авторов значительно варьируют: от 0,2 до 3,97 на 1000 живорожденных (EUROCAT Working Group, 1997; Toppari J. et al., 2001; Pierik F.H. et al., 2002; Nassar N. et al., 2007; Mavrogenis S., Czeizel A.E., 2013; Huisma F. et al., 2013). Высокая частота этой патологии у новорожденных была отмечена в г. Томске в первые годы регистрации ВПР согласно требованиям эпидемиологического мониторинга - 1,83 ‰ (Минайчева Л.И. с соавт., 2007). Одной из главных причин повышенного уровня гипоспадии считают ошибку регистрации (Pierik F.H. et al., 2002; Mavrogenis S., Czeizel A.E., 2013), что, вероятно, имело место в первые годы мониторинга ВПР в г. Томске.

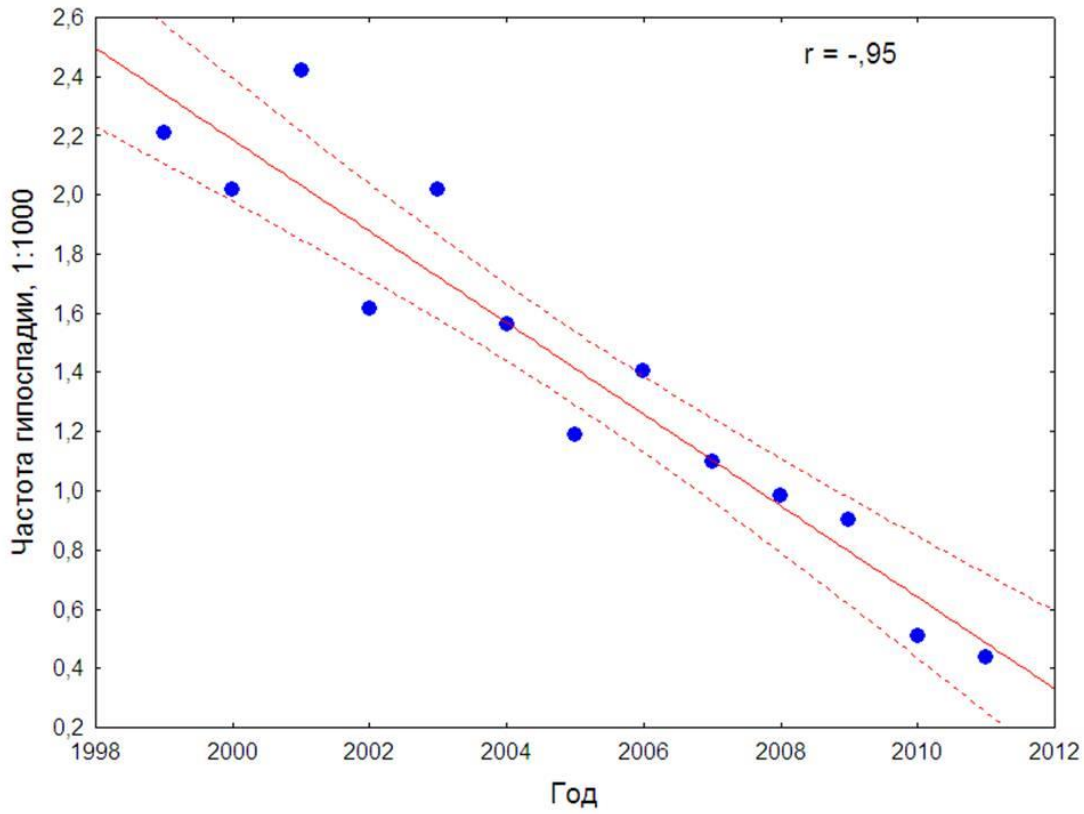


Рис. 40. Динамика частоты гипоспадии у новорожденных (1999-2011 г.г.).

Для остальных пороков развития, представленных в таблице 27 (спинномозговая грыжа, транспозиция крупных сосудов, диафрагмальная грыжа, гастрошизис, множественные ВПР и синдром Дауна) корреляция с годом исследования менее выражена, значения коэффициента варьируют от −0,58 до −0,74. Динамика перечисленных пороков развития показана на графиках (рис. 40-45). Согласно данным научных публикаций именно эти формы ВПР в большей степени диагностируются в пренатальном периоде у плода и возможно прерывание такой беременности (Richmond S., Atkins J., 2005; Жученко Л.А. с соавт., 2006; Панкова Е.Е., 2009; Доброскокова Н.Ф. с соавт., 2010; Cocchi G., et al., 2010; Kurinczuk J.J. et al., 2010; Boyd P.A. et al., 2011; Lelong N. et al., 2012; Андреева Е.Н., 2013). Поэтому логично предположить, что тенденция к снижению частот этих пороков среди новорожденных может быть обусловлена, в том числе и эффективностью мероприятий пренатальной диагностики.

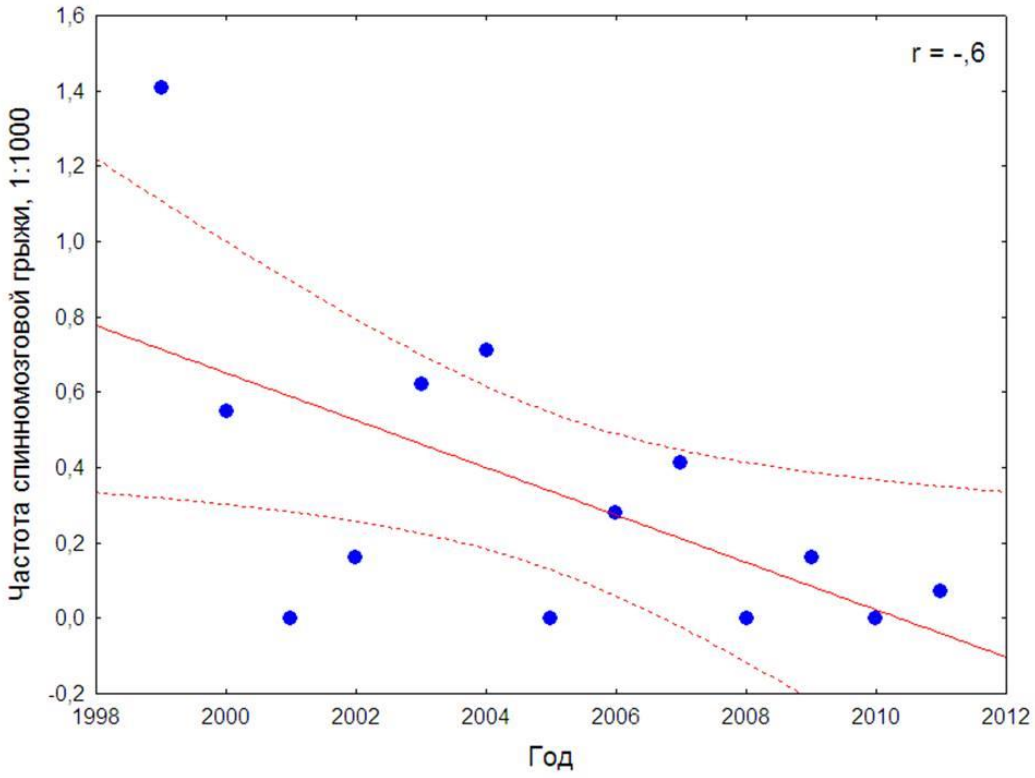


Рис. 41. Динамика частоты спинномозговой грыжи у новорожденных (1999-2011 г.г.).

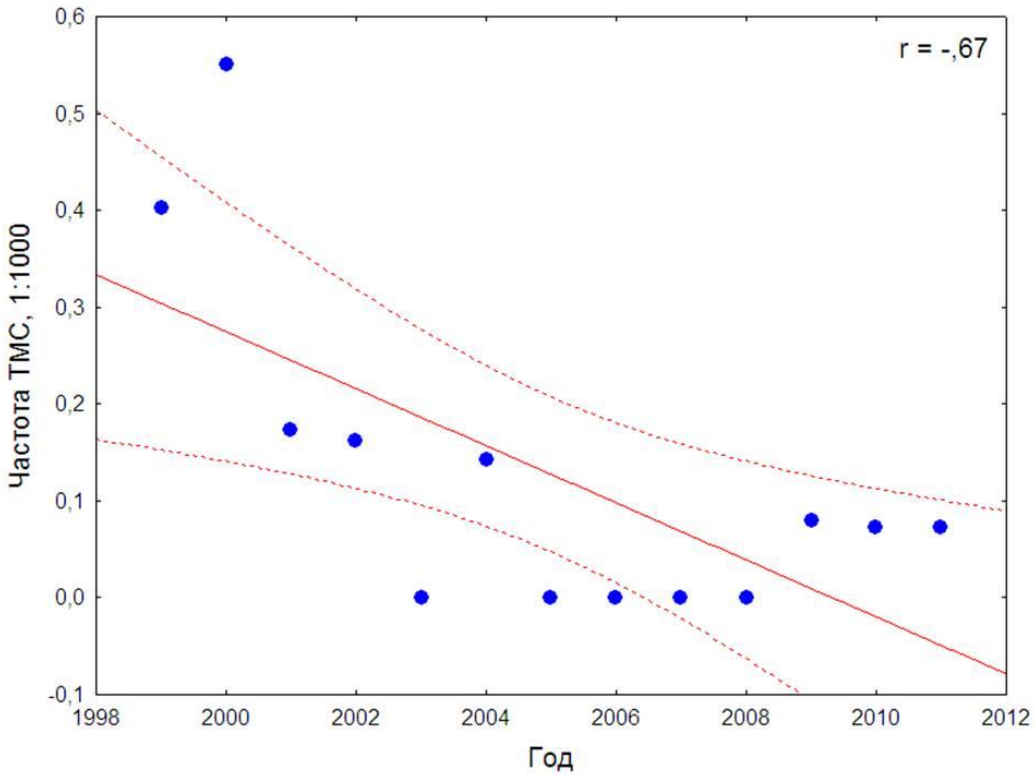


Рис. 42. Динамика частоты транспозиции крупных сосудов у новорожденных (1999-2011 г.г.).

Уменьшение частоты регистрации спинномозговой грыжи у новорожденных, наблюдаемое в настоящем исследовании, отмечается и другими исследователями: основной причиной этого является раннее обнаружение порока развития при пренатальной диагностике и прерывание этой беременности (Филиппова М.О., 2001; Жученко Л.А. с соавт., 2008; López G.E. et al., 2010; Clemmensen D. et al., 2010; Kurinczuk J.J. et al., 2010; Campaña H. et al., 2010; Boyd P.A. et al., 2011). Нужно отметить, что диапазон вариаций частоты спинномозговой грыжи в начале изучаемого периода (1999-2005 г.г.) значительно больше – от 0 до 1,41‰, чем в его конце (2006-2011 г.г.) – от 0 до 0,41‰ (рис. 40).

Транспозиция крупных сосудов (ТМС) и диафрагмальная грыжа, как изолированные формы, имеют невысокую распространенность - 0,1-0,3‰ (Демикова Н.С., Кобринский Б.А., 2011). В наблюдаемый период у новорожденных в Томской области частота этих пороков развития имеет выраженную тенденцию к снижению (рис. 42, рис. 43). Аналогичные данные получены при изучении распространенности транспозиции крупных сосудов у

новорожденных в Чешской Республике: доля диагностированных случаев в пренатальном периоде имеет медленно восходящий тренд, в то время как у новорожденных отмечается уменьшение частоты этого порока развития (Šípek A. et al., 2013). Подобный характер изменений частоты регистрации у новорожденных в Томской области установлен для гастрошизиса (рис. 44). Однако анализ данных научных публикаций показал, что в многолетних наблюдениях за разные промежутки времени отмечается увеличение частоты регистрации гастрошизиса у новорожденных (Di Tanna G.L. et al., 2002; Fillingham A., Rankin J., 2008; Kim K. et al., 2013).

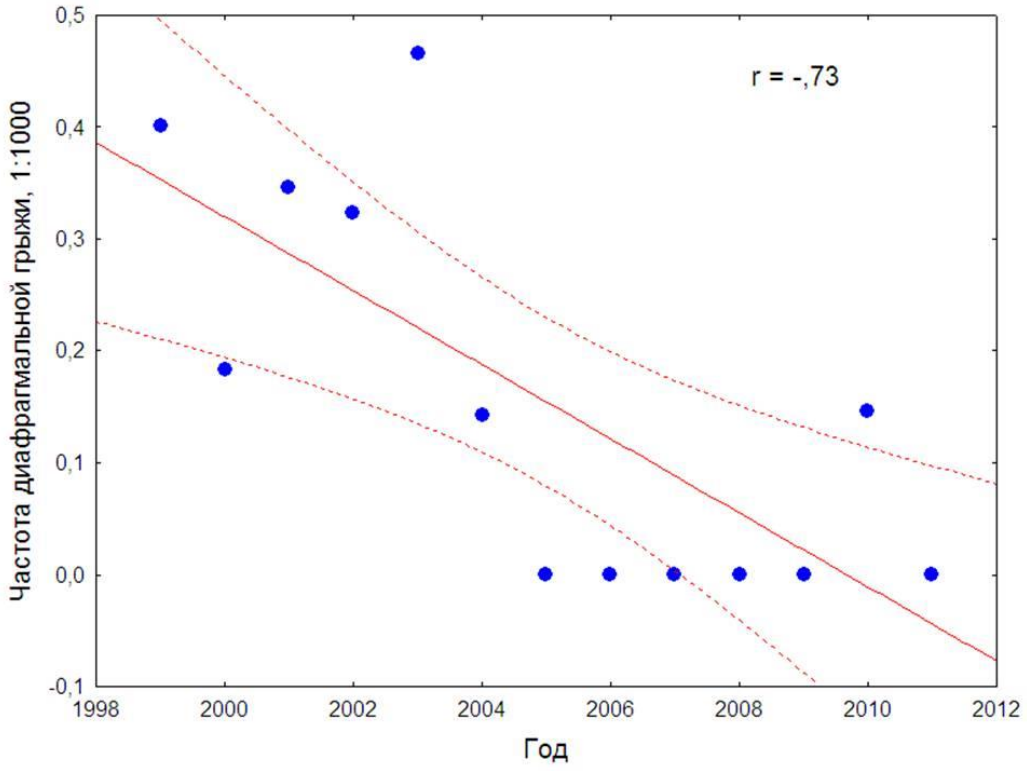


Рис. 43. Динамика частоты диафрагмальной грыжи у новорожденных (1999-2011 г.г.).

В настоящем исследовании наблюдается снижение частоты пороков развития последа – гастрошизиса (рис. 44) и омфалоцеле. Как было отмечено выше, обнаружена тенденция уменьшения частоты омфалоцеле в изучаемой группе, однако эти изменения не достигают уровня статистической значимости (табл. 26). Кроме того, нужно сказать, что также, как и для спинномозговой грыжи, размах

колебаний показателей частоты ТМС, диафрагмальной грыжи и гастрошизиса в начале наблюдаемого периода значительно больше, чем в его второй половине (рис. 42, рис. 43, рис. 44).

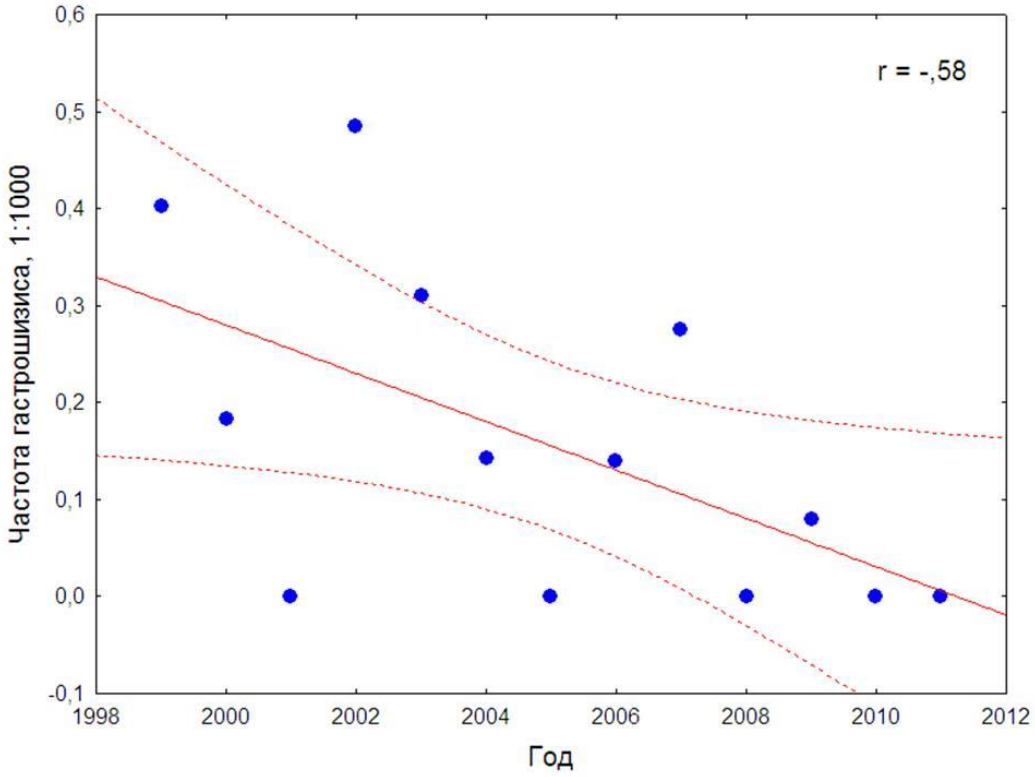


Рис. 44. Динамика частоты гастрошизиса у новорожденных (1999-2011 г.г.).

Несколько более выражены в изучаемой группе тенденции уменьшения распространенности множественных ВПР (рис. 45) и синдрома Дауна (рис. 46) - коэффициент корреляции составил -0,63 и -0,72, соответственно (табл. 25). Особенности вариации показателей частоты в течение анализируемого периода, описанные для спинномозговой грыжи, ТМС, диафрагмальной грыжи и гастрошизиса, характерны также для множественных ВПР и синдрома Дауна (рис. 44, рис. 45).

Данные об уменьшении частоты синдрома Дауна у новорожденных, показанные в настоящей работе, согласуются с таковыми в других популяциях (Mai C.T. et al., 2013; Šípek A. et al., 2013; Wu J., Morris J.K., 2013).

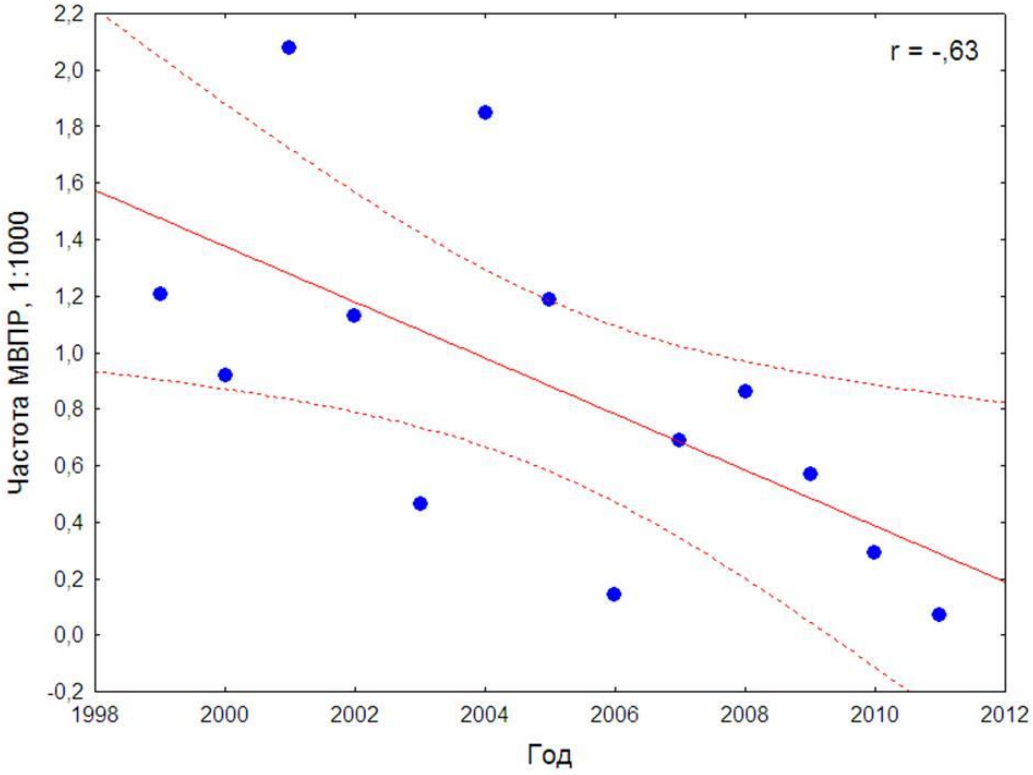


Рис. 45. Динамика частоты множественных ВПР у новорожденных (1999-2011 г.г.).

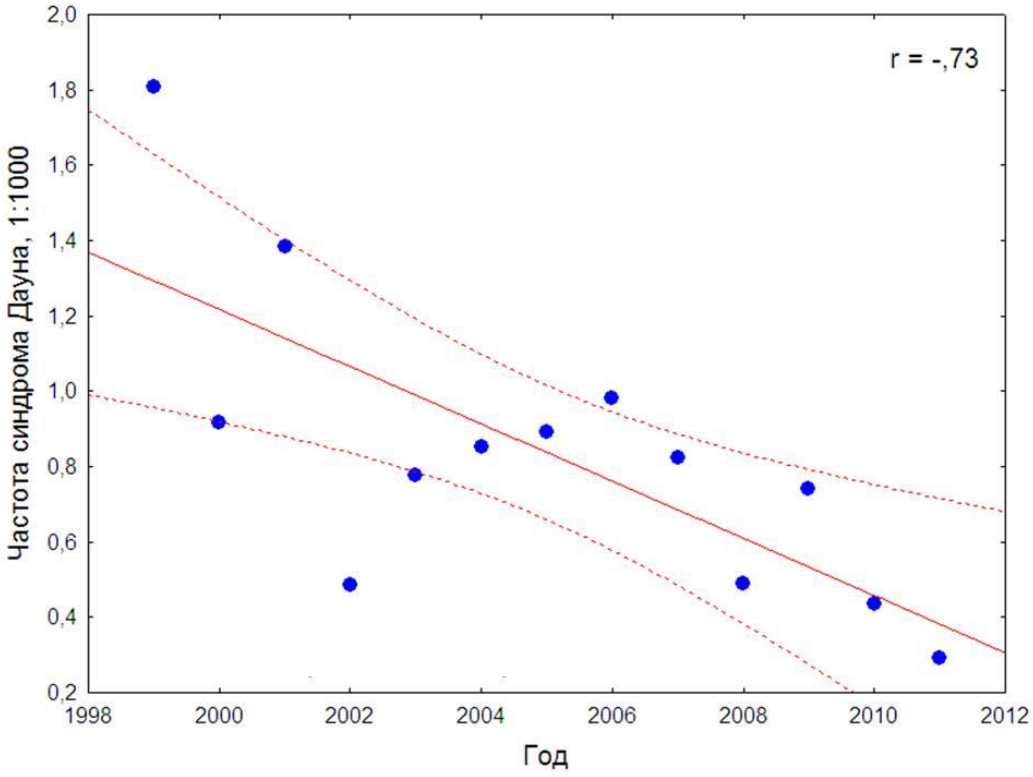


Рис. 46. Динамика частоты синдрома Дауна у новорожденных (1999-2011 г.г.).

Так, частота синдрома Дауна среди новорожденных в Чешской республике с 1994 по 2009 год уменьшилась с 0,779 на 1000 рождений до 0,331 (Šípek A. et al., 2013). В то же время авторы отмечают, что общая распространенность синдрома Дауна (включая пренатально выявленные случаи) выросла, и связывают это обстоятельство с увеличением среднего возраста матери при рождении первого ребенка. Напротив, не зарегистрировано изменений распространенности трисомии 21 хромосомы у новорожденных с 1994 по 2010 год в Турции (г. Денизли), что, по мнению авторов, связано с высоким коэффициентом рождаемости у женщин до 35 лет (Acikbas I. et al., 2012).

В рамках настоящего исследования определена частота пороков развития обязательного учета среди **плодов с ВПР**, которые были выявлены в пренатальный период и беременности которыми были прерваны (группа Пл-ВПР) (табл. 27). В таблице 27 приведены средние значения частоты ВПР и стандартная ошибка среднего. Показатели частоты микротии, расщелины неба, атрезии пищевода, атрезии ануса, гипоспадии, эписпадии и экстрофии мочевого пузыря в таблице не представлены, так как в течение наблюдаемого периода не было зарегистрировано ни одного случая их пренатального выявления (как изолированного порока развития) и последующего прерывания беременности по поводу этих ВПР плода (рис. 47). Данное обстоятельство связано с анатомическими особенностями аномалий развития у плода в разные сроки гестации и возможностями применяемых диагностических методов (Kurinczuk J.J. et al., 2010; Boyd P.A. et al., 2011).

Частота пороков развития в группе Пл-ВПР, для которых показаны изменения динамики в течение изучаемого периода, а также коэффициенты корреляции и уровни значимости установленных тенденций, подтверждающие статистическую значимость полученных результатов, приведены в таблице 27. Нужно сказать, что частота всех пороков развития в группе Пл-ВПР в течение наблюдаемого периода остается на одном уровне (3,32‰) и не обнаруживает значимых изменений в частоте.

Таблица 27

Средняя частота пороков развития обязательного учета в группе плодов с ВПР, которые были выявлены в пренатальный период и беременности которыми были прерваны (группа Пл-ВПР)

№	Нозологическая форма	Частота$^{\alpha}$ 1:1000	r*
1.	Анэнцефалия	0,56±0,14	- 0,71 *
2.	Спинномозговая грыжа	0,44±0,08	- 0,14
3.	Энцефалоцеле	0,05±0,02	0,51
4.	Врожденная гидроцефалия	0,31±0,11	- 0,15
5.	Расщелина губы с или без РН	0,22±0,05	0,40
6.	Транспозиция крупных сосудов	0,01±0,01	0,31
7.	Гипоплазия левого сердца	0,02±0,01	0,68 *
8.	Агенезия или дисгенезия почек	0,28±0,05	0,02
9.	Редукционные пороки конечностей	0,06±0,03	- 0,09
10.	Диафрагмальная грыжа	0,07±0,03	0,05
11.	Омфалоцеле	0,07±0,03	0,47
12.	Гастрошизис	0,20±0,05	0,01
13.	Синдром Дауна	0,27±0,07	0,62 *
14.	Множественные ВПР	0,76±0,12	- 0,09
Частота всех ВПР		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 $p \leq 0,05$.

Однако для отдельных пороков развития обнаружены разнонаправленные тенденции динамики их частоты (рис. 47).

Рис. 47. Классификация врожденных пороков обязательного учета в группе Пл-ВПР в зависимости от динамики их частоты во времени (1999-2011 г.г.).

Согласно характеру обнаруженных изменений определяются три категории ВПР:

- пороки развития, которые на протяжении наблюдаемого периода диагностируются у плодов с одинаковой частотой;

- пороки развития, частота которых повышается;

- пороки развития, по которым отмечается снижение их частоты с течением времени в пределах изучаемого периода.

К первой категории было отнесено большинство из 21 форм ВПР (рис. 47, табл. 27). На протяжении изучаемого периода изменений в динамике их частоты в группе Пл-ВПР не обнаружено.

Пороки развития, частота которых в группе Пл-ВПР увеличивается в течение изучаемого периода, и отнесенные ко второй категории - гипоплазия левого сердца (рис. 48, табл. 27) и синдром Дауна (рис. 49): коэффициенты корреляции составили 0,68 и 0,62, соответственно.

В то же время среди новорожденных за изученный период частота синдрома Дауна значимо уменьшилась (рис. 46, табл. 26). Таким образом, пренатальное выявление ВПР и последующее прерывание такой беременности является основным фактором, который обуславливает обнаруженные изменения.

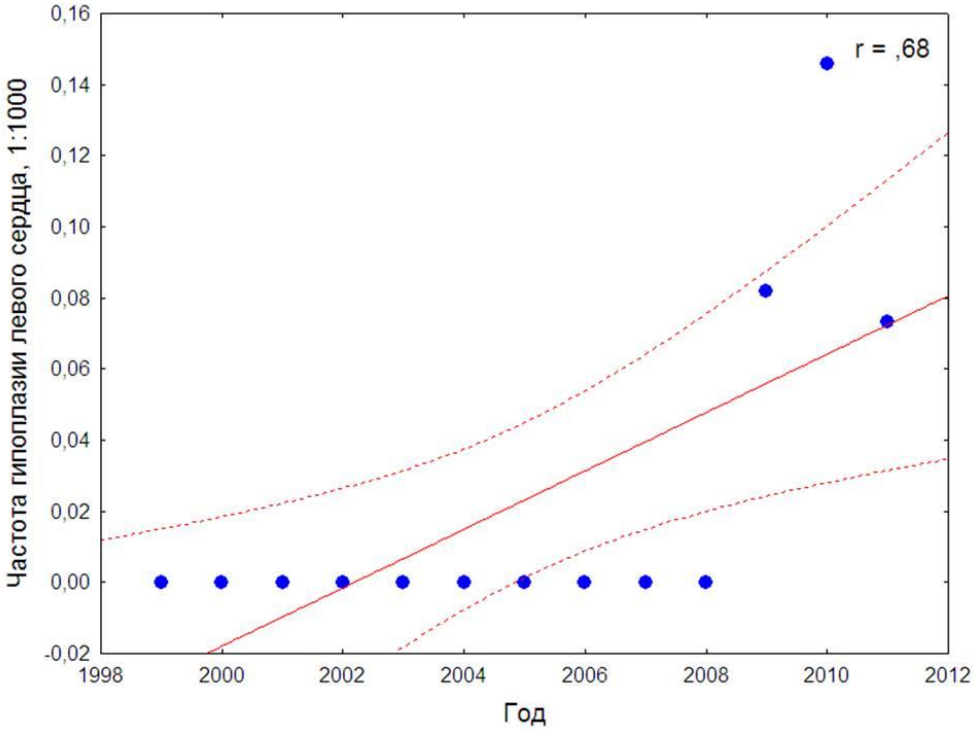


Рис. 48. Динамика частоты гипоплазии левого сердца в группе Пл-ВПР (1999-2011 г.г.).

Подобные данные получены при исследовании распространенности ВПР в Чешской Республике с 1994 по 2009 год: количество случаев синдрома Дауна, выявленных в пренатальном периоде, увеличилось с 0,479 до 1,773‰, в то время как показатель частоты у новорожденных снизился с 0,779 до 0,331‰ (Šípek A. et

al., 2013). Авторами также отмечена тенденция к росту числа пренатально диагностированных случаев гипоплазии левого сердца (Šípek A. et al., 2013).

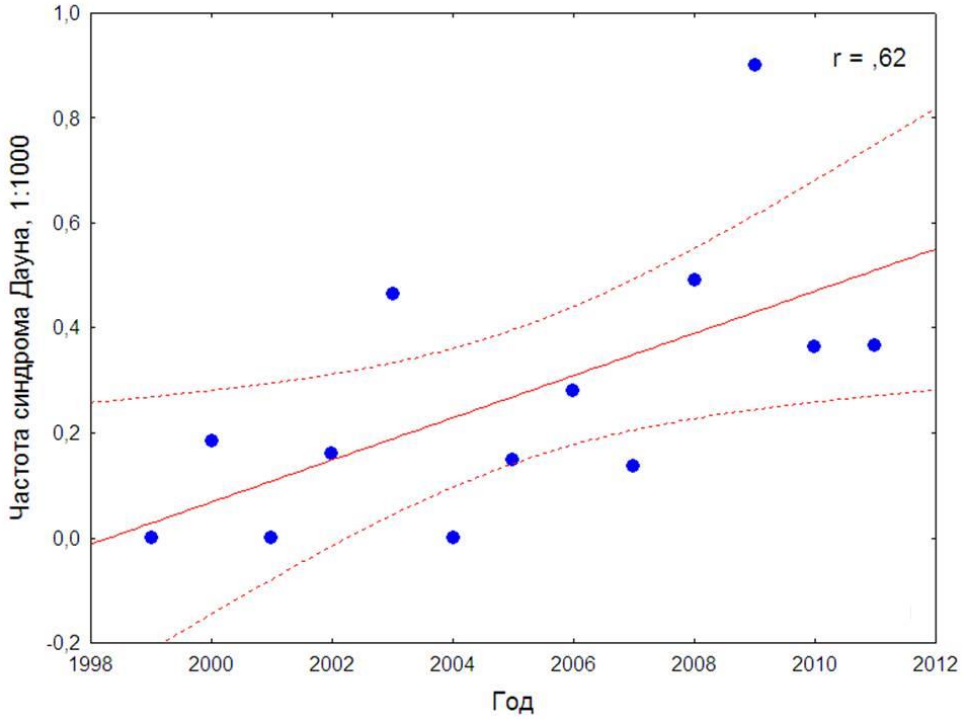


Рис. 49. Динамика частоты синдрома Дауна в группе Пл-ВПР (1999-2011 г.г.).

В группе Пл-ВПР частота энцефалоцеле, отнесенная к первой категории (рис. 47), в течение наблюдаемого периода также имеет устойчивую тенденцию к повышению (рис. 50), однако величина коэффициента корреляции (r=0,51) не достигает статистической значимости (табл. 27).

В настоящем исследовании показано уменьшение частоты пороков развития последа у новорожденных - гастрошизиса и омфалоцеле (табл. 26, рис. 43), поэтому в группе Пл-ВПР ожидалось статистически значимое повышение частоты этих же ВПР. Однако только для омфалоцеле установлены тенденции повышения частоты в этой группе, которые не достигают уровня статистической значимости (табл. 27). Возможными причинами могут быть невысокая частота указанных ВПР в популяции, и, видимо, недостаточное количество наблюдений в материале настоящего исследования. Уменьшение частоты гастрошизиса и

омфалоцеле у новорожденных также может быть обусловлено другими еще не установленными факторами.

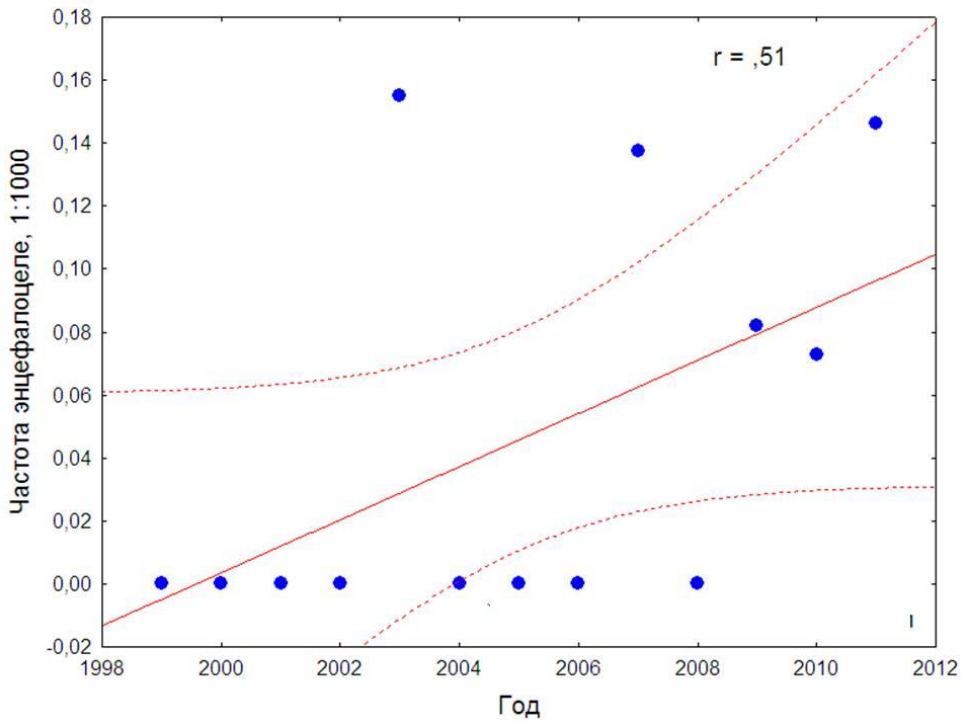


Рис. 50. Динамика частоты энцефалоцеле в группе Пл-ВПР (1999-2011 г.г.).

Третью категорию ВПР составил один порок развития – анэнцефалия, для которой обнаружено уменьшение частоты у новорожденных в изучаемый период (табл. 27, рис. 51). Обращает на себя внимание следующее обстоятельство: динамика частоты анэнцефалии в группе Пл-ВПР имеет тенденцию к снижению, в то же время показатель частоты другого порока развития ЦНС - энцефалоцеле, напротив, обнаруживает выраженную тенденцию к увеличению (рис. 50). В то же время в группе новорожденных частота этих пороков развития ЦНС в изучаемый период остается на одном уровне (табл. 26), а анэнцефалия не регистрируется у новорожденных с 2003 года. Значительная часть случаев анэнцефалии и энцефалоцеле диагностируется у плода в пренатальном периоде и, как правило, беременность таким плодом не пролонгируется.

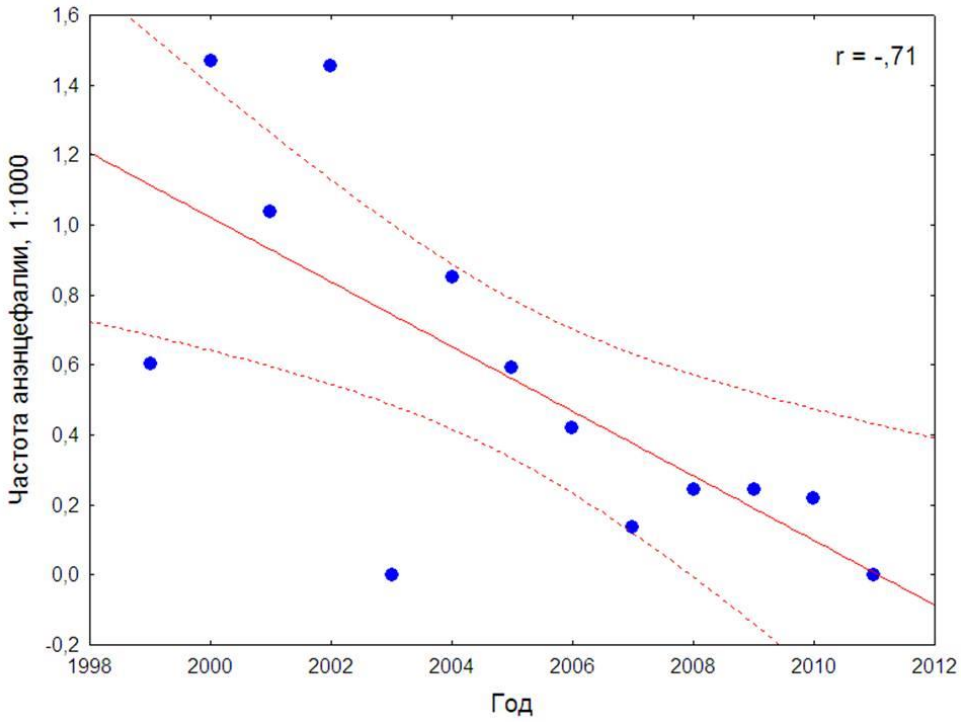


Рис. 51. Динамика частоты анэнцефалии в группе Пл-ВПР (1999-2011 г.г.).

Таким образом, в течение изучаемого периода наблюдается 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. Вопрос о причинах обнаруженной динамики анэнцефалии и энцефалоцеле остается открытым. Возможно, уменьшение частоты этих ВПР стало результатом первичной профилактики, в частности - прием фолиевой кислоты женщинами, планирующими беременность и беременными женщинами в течение первого триместра. Снижение частоты дефектов нервной трубки при первичной профилактике с применением фолиевой кислоты зафиксировано в Чили (Cortés F. et al., 2012), Венгрии (Szabó N. et al., 2013). В то же время, не зарегистрировано изменений в распространенности пороков развития нервной системы за десятилетний период (1998-2008 г.г.) применения фолиевой кислоты в Канаде (Квебек) и Японии (Richard-Tremblay A.A. et al., 2013; Kondo A. et al., 2013). Перед настоящим исследованием не стояла задача оценить влияние приема фолиевой кислоты, поэтому вопрос о причинах такой динамики пороков развития

ЦНС остается открытым. Требуется дальнейшее наблюдение, мониторирование ВПР в регионе, сбор и анализ данных о возможных причинах и факторах риска, обследование новорожденных с ВПР и материала абортусов с применением специальных методов диагностики.

Таким образом, проведение мероприятий пренатальной диагностики и элиминация плодов с ВПР на ранних сроках гестации является фактором, оказывающим корректирующее воздействие на оценку частоты определенных форм ВПР у новорожденных. Приведенные в данном разделе данные убедительно свидетельствуют о том, что, во-первых, пренатальная диагностика ведет к изменению частоты ВПР, то есть значительной части генетического груза. Во-вторых, все ВПР, диагностированные в пренатальном периоде, важно учитывать для объективной оценки груза врожденных пороков развития.

4.2. Эффективность мероприятий пренатальной диагностики и их влияние на распространенность врожденных пороков развития у новорожденных

Эффективность пренатальной диагностики оценивалась на основании данных о динамике частоты пороков развития обязательного учета за период с 1999 по 2011 год у новорожденных и среди плодов, ВПР у которых были выявлены в пренатальном периоде и в последующем эта беременность была прервана. В настоящей работе использовано несколько оценок частоты ВПР: у новорожденных; у плодов, пороки развития у которых были выявлены в пренатальном периоде и в последующем эта беременность была прервана (Пл-ВПР) и в группе, объединяющей новорожденных и плоды, врожденные пороки развития у которых были выявлены в пренатальном периоде и в последующем эта беременность была прервана - Σ(Н+Пл-ВПР) (табл. 28).

Таблица 28

Частота врожденных пороков развития обязательного учета в обследованных группах

№	Пороки развития	Годы																				
		1999			2000			2001			2002			2003			2004			2005		
		Частота (1:1000)																				
		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
1.	Анэнцефалия	0,6	0	0,6	1,47	0,18	1,65	1,04	0	1,04	1,45	0,32	1,77	0	0	0,85	0	0,85	0,59	0	0,59	0,42
2.	Спинномозговая грыжа	0	1,41	1,41	0,92	0,55	1,47	0,87	0	0,87	0,65	0,16	0,81	0,31	0,62	0,93	0,28	0,71	0,99	0,45	0	0,45
3.	Энцефалоцеле	0	0,2	0,2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,16	0	0,16	0	0	0	0	0	0
4.	Врожденная гидроцефалия	0	0,8	0,8	0,18	0,18	0,36	0,87	0,69	1,56	1,29	0,97	2,26	0,16	0,16	0,32	0	0,71	0,71	0	0,15	0,15
5.	РГ с или без РН	0	0,2	0,2	0	0,18	0,18	0,17	0,69	0,86	0,48	0,81	1,29	0	0,62	0,62	0,14	0,43	0,57	0,45	0,45	0,9
6.	ТМС	0	0,4	0,4	0	0,55	0,55	0	0,17	0,17	0	0,16	0,16	0	0	0	0	0,14	0,14	0	0	0
7.	Гипоплазия левого сердца	0	0	0	0	0	0	0	0,17	0,17	0	0,16	0,16	0	0,16	0,16	0	0,28	0,28	0	0	0
8.	Агенезия или дисгенезия почек	0	0,4	0,4	0,55	0,18	0,73	0,17	0,17	0,34	0,48	0	0,48	0,47	0,16	0,63	0,28	0	0,28	0,15	0,89	1,04
9.	РПК	0	0,4	0,4	0,18	0,55	0,73	0	0	0	0	0	0	0	0,16	0,16	0,43	0,28	0,71	0	0	0
10.	Диафрагмальная грыжа	0	0,4	0,4	0	0,18	0,18	0	0,35	0,35	0,32	0,32	0,64	0	0,47	0,47	0,28	0,14	0,42	0	0	0
11.	Омфалоцеле	0	0,2	0,2	0	0	0	0	0,17	0,17	0	0,32	0,32	0	0	0	0,28	0	0,280	0	0	0
12.	Гастрошизис	0	0,4	0,4	0,18	0,18	0,36	0,35	0	0,35	0,16	0,48	0,64	0,16	0,31	0,47	0,43	0,14	0,57	0	0	0
13.	Синдром Дауна	0	1,81	1,81	0,18	0,92	1,1	0	1,38	1,38	0,16	0,48	0,64	0,47	0,78	1,25	0	0,85	0,85	0,15	0,89	1,04
14.	МВПР	0	1,21	1,21	1,1	0,92	2,02	1,38	2,08	3,46	1,29	1,13	2,42	0,16	0,47	0,63	0,85	1,85	2,7	0,89	1,19	2,08
Все формы ВПР		0,6	10,5	11,1	4,77	7,34	12,11	4,85	9,35	14,2	6,3	7,27	13,57	1,86	6,83	8,69	3,84	7,96	11,8	2,67	6,38	9,05

Примечание: **1** – группа Пл-ВПР (плоды, врожденные пороки развития у которых были выявлены в пренатальном периоде и в последующем эта беременность была прервана); **2** – группа Н (новорожденные дети); **3** – группа Σ(Н+Пл-ВПР) (группа, объединяющая новорожденных и плоды, у которых врожденные пороки развития были выявлены в пренатальном периоде и в последующем эта беременность была прервана).

Окончание таблицы 28

№	Пороки развития	Годы																				
		2006			2007			2008			2009			2010			2011			ВСЕГО		
		Частота (1:1000)																				
		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
1.	Анэнцефалия	0,42	0	0,42	0,14	0	0,14	0,25	0	0,25	0,25	0	0,25	0,22	0	0,22	0	0	0	0,56	0,04	0,6
2.	Спинномозговая грыжа	0	0,28	0,28	0,41	0,41	0,82	0,61	0	0,61	0,33	0,16	0,49	0,58	0	0,58	0,37	0,07	0,44	0,44	0,34	0,78
3.	Энцефалоцеле	0	0	0	0,14	0,14	0,28	0	0	0	0,08	0	0,08	0,07	0	0,07	0,15	0	0,15	0,05	0,03	0,08
4.	Врожденная гидроцефалия	0	0,42	0,42	0,14	0,55	0,69	0,61	1,11	1,72	0,25	0,41	0,66	0,44	0,66	1,1	0,07	0,15	0,22	0,31	0,53	0,84
5.	РГ с или без РН	0,28	0,7	0,98	0,28	0,28	0,56	0,37	0	0,37	0,16	0,33	0,49	0,07	0,36	0,43	0,44	0,07	0,51	0,22	0,39	0,61
6.	ТМС	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,08	0,08	0,16	0	0,07	0,07	0	0,07	0,07	0,01	0,13	0,14
7.	Гипоплазия левого сердца	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,08	0	0,08	0,15	0	0,15	0,07	0,07	0,14	0,02	0,07	0,09
8.	Агенезия или дисгенезия почек	0,14	0	0,14	0	0,28	0,28	0,37	0,37	0,74	0,33	0,16	0,49	0,22	0,15	0,37	0,44	0,15	0,59	0,28	0,22	0,5
9.	РПК	0	0,42	0,42	0	0,28	0,28	0,12	0	0,12	0	0,08	0,08	0	0,07	0,07	0,07	0	0,07	0,06	0,17	0,23
10.	Диафрагмальная грыжа	0	0	0	0,14	0	0,14	0	0	0	0	0	0	0,07	0,15	0,22	0,15	0	0,15	0,07	0,15	0,22
11.	Омфалоцеле	0	0	0	0	0	0	0,25	0	0,25	0,16	0	0,16	0,15	0,07	0,22	0,07	0	0,07	0,07	0,06	0,13
12.	Гастрошизис	0,56	0,14	0,7	0,14	0,28	0,42	0,25	0	0,25	0,08	0,08	0,16	0,07	0	0,07	0,22	0	0,22	0,20	0,16	0,36
13.	Синдром Дауна	0,28	0,98	1,26	0,14	0,83	0,97	0,49	0,49	1,98	0,9	0,74	1,64	0,36	0,44	0,8	0,37	0,29	0,66	0,27	0,84	1,11
14.	МВПР	0,98	0,14	1,12	0,28	0,69	0,97	0,61	0,86	1,47	1,06	0,57	1,63	0,87	0,29	1,16	0,37	0,07	0,44	0,76	0,88	1,64
	Все формы ВПР	2,67	5,61	8,28	1,79	5,64	7,43	3,93	4,79	8,72	3,77	3,67	7,44	3,28	3,06	6,34	2,78	1,75	4,53	3,32	6,16	9,48

Примечание: 1 – группа Пл-ВПР (плоды, врожденные пороки развития у которых были выявлены в пренатальном периоде и в последующем эта беременность была прервана); **2** – группа Н (новорожденные дети); **3** – группа Σ(Н+Пл-ВПР) (группа, объединяющая новорожденных и плоды, у которых врожденные пороки развития были выявлены в пренатальном периоде и в последующем эта беременность была прервана).

Количество пренатально выявленных случаев ВПР и показатели эффективности пренатальной диагностики представлены в таблице 29, однако в ней нет данных о нескольких формах пороков развития - микротии, расщелины неба, атрезии пищевода, атрезии ануса, гипоспадии, эписпадии и экстрофии мочевого пузыря (рис.47). Как уже отмечалось выше, в течение наблюдаемого периода не было зарегистрировано ни одного случая диагностики в пренатальном периоде указанных пороков развития с последующим прерыванием беременности.

Данные настоящего исследования показали, что в течение 13-летнего периода эффективность пренатального выявления ВПР (с последующей их элиминацией) постоянно увеличивается. В таблице 29 показаны абсолютное число пороков развития, диагностированных в перинатальный период и их доля среди всех зарегистрированных случаев. Так, для представленных в таблице ВПР в общем показатель эффективности вырос с 5,4% в 1999 году до 61,4% в 2011 году.

Для некоторых ВПР в последние годы наблюдаемого периода этот показатель достигает 100% (анэнцефалия, спинномозговая грыжа, энцефалоцеле, редукционные пороки развития конечностей, диафрагмальная грыжа, омфалоцеле, гастрошизис). Наблюдаются вариации показателя эффективности пренатальной диагностики по годам для разных пороков развития: для анэнцефалии они минимальные (81,9% в 2002 году до 100%), а для большинства ВПР этот показатель изменяется в разные годы от 0 до 100%.

Рассмотрим подробнее динамику эффективности пренатального выявления ВПР в течение исследуемого периода. На графиках приведены изменения частоты конкретного порока развития в трех группах: у новорожденных, в группах Пл-ВПР и Σ(Н+Пл-ВПР). Таким образом, частота ВПР в группе Σ(Н+Пл-ВПР) наиболее приближена к реальным показателям популяционной частоты этого порока развития в популяции.

Таблица 29

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: « - » - не зарегистрировано случаев порока развития среди новорожденных детей и в группе Пл-ВПР.

При анализе динамики частоты все пороки развития были разделены на две категории в зависимости от частоты их встречаемости в популяции: «редкие», частота которых в группе Σ(Н+Пл-ВПР) не превышает 0,7‰, и «частые» - их частота составляет от 1,1‰ и более (рис. 52).

Рис. 52. Категории ВПР в зависимости от частоты их встречаемости в Томской области.

Остановимся на рассмотрении ***динамики ВПР первой группы***, общая частота которых не превышает 0,7‰ – энцефалоцеле (рис. 53), транспозиции крупных сосудов (рис. 54), гипоплазии левого сердца (рис. 55), редукционные пороки конечностей (РПК) (рис.56), диафрагмальная грыжа (рис. 57), омфалоцеле (рис. 58) и гастрошизис (рис. 59). Это тяжелые пороки развития, которые хорошо выявляются при ультразвуковом исследовании в определенные сроки гестации.

Анализ динамики пороков развития этой группы в течение 13-летнего периода позволил установить следующие особенности.

1. Для пороков развития, отнесенных к первой группе, зафиксированы значительные вариации показателей их частоты. В некоторые годы эти ВПР

не регистрировались ни в одной из исследуемых групп, в отдельные годы показатели частоты достигали максимальных значений. Так, порок развития ЦНС энцефалоцеле не регистрировался в 2000-2002 и 2004-2006 годах, а его самое высокое значение составило 0,28‰ в 2007 году (рис. 53, табл. 28).Максимальное значение частоты транспозиции крупных сосудов (0,55‰) зафиксировано в 2000 году, гипоплазии левого сердца (0,28‰) – в 2004 году, а в 2005-2008 годах эти пороки развития ССС не регистрировались ни в одной из исследуемых групп (рис. 54 и рис. 55, соответственно, табл. 28). Подобные вариации частоты в разные годы изучаемого периода отмечаются для редукционных пороков конечностей (рис. 56), диафрагмальной грыжи (рис. 57), омфалоцеле (рис. 58) и гастрошизиса (рис. 59).

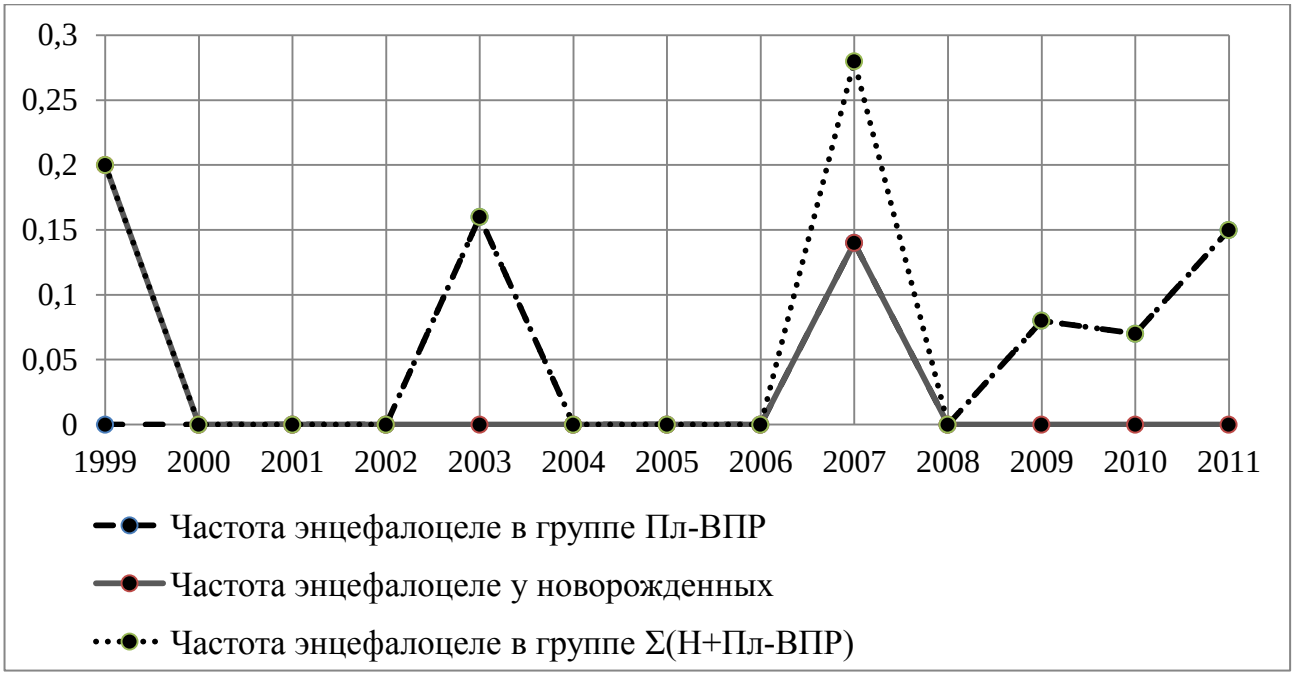


Рис. 53. Динамика частоты энцефалоцеле у новорожденных, в группах Пл-ВПР и Σ(Н+Пл-ВПР) (1:1000).

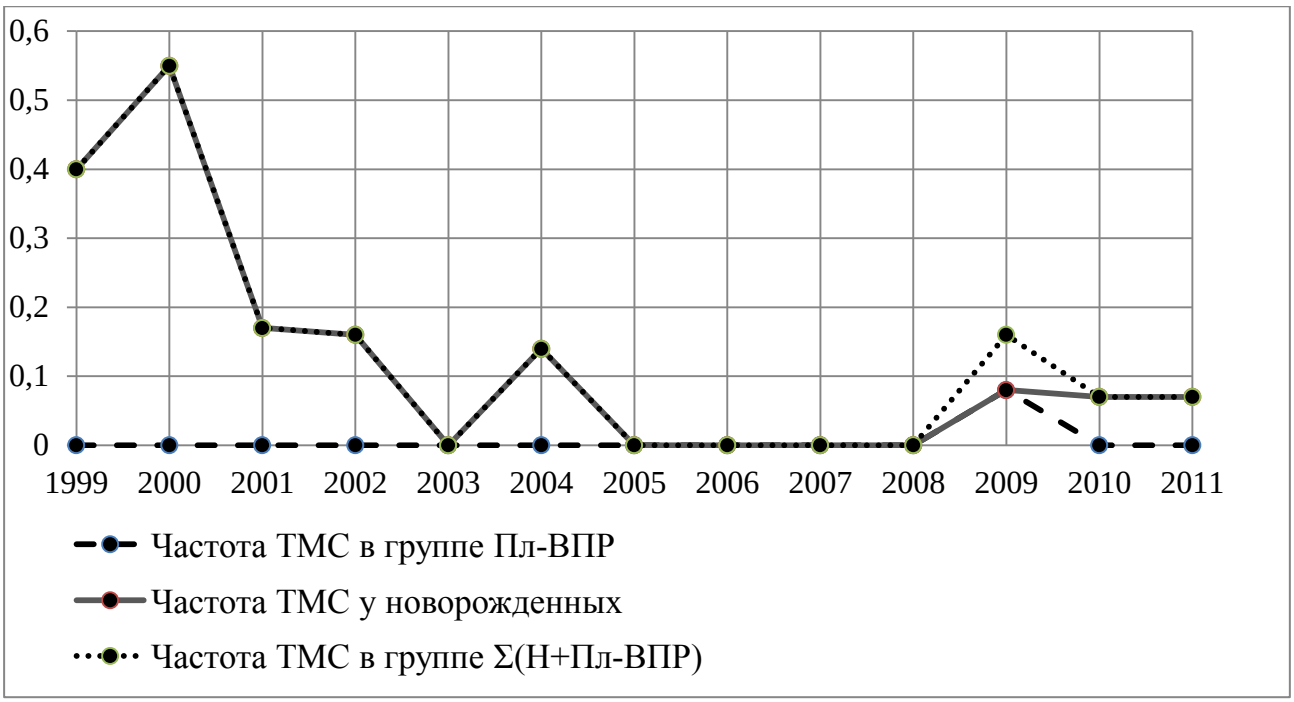


Рис. 54. Динамика частоты ТМС у новорожденных, в группах Пл-ВПР и Σ(Н+Пл-ВПР) (1:1000).

Рис. 55. Динамика частоты гипоплазии левого сердца у новорожденных, в группах Пл-ВПР и Σ(Н+Пл-ВПР) (1:1000).

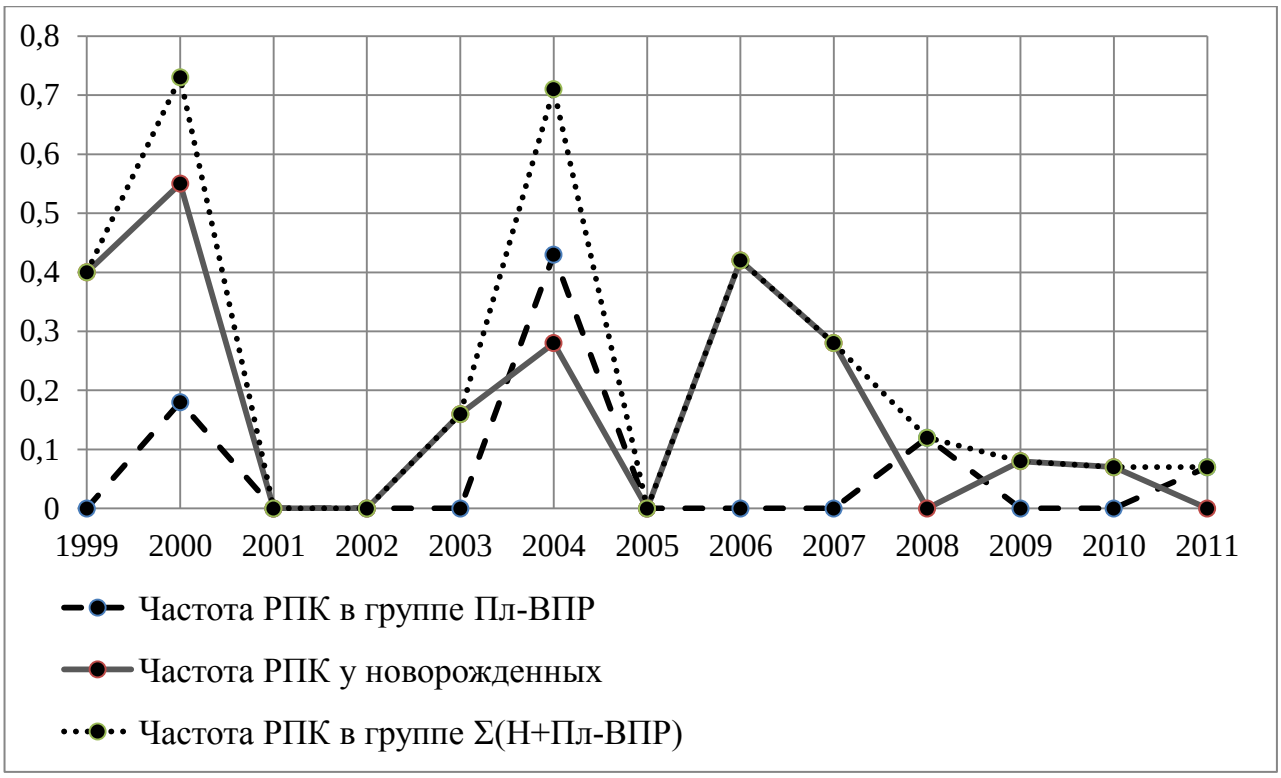


Рис. 56. Динамика частоты РПК у новорожденных, в группах Пл-ВПР и Σ(Н+Пл-ВПР) (1:1000).

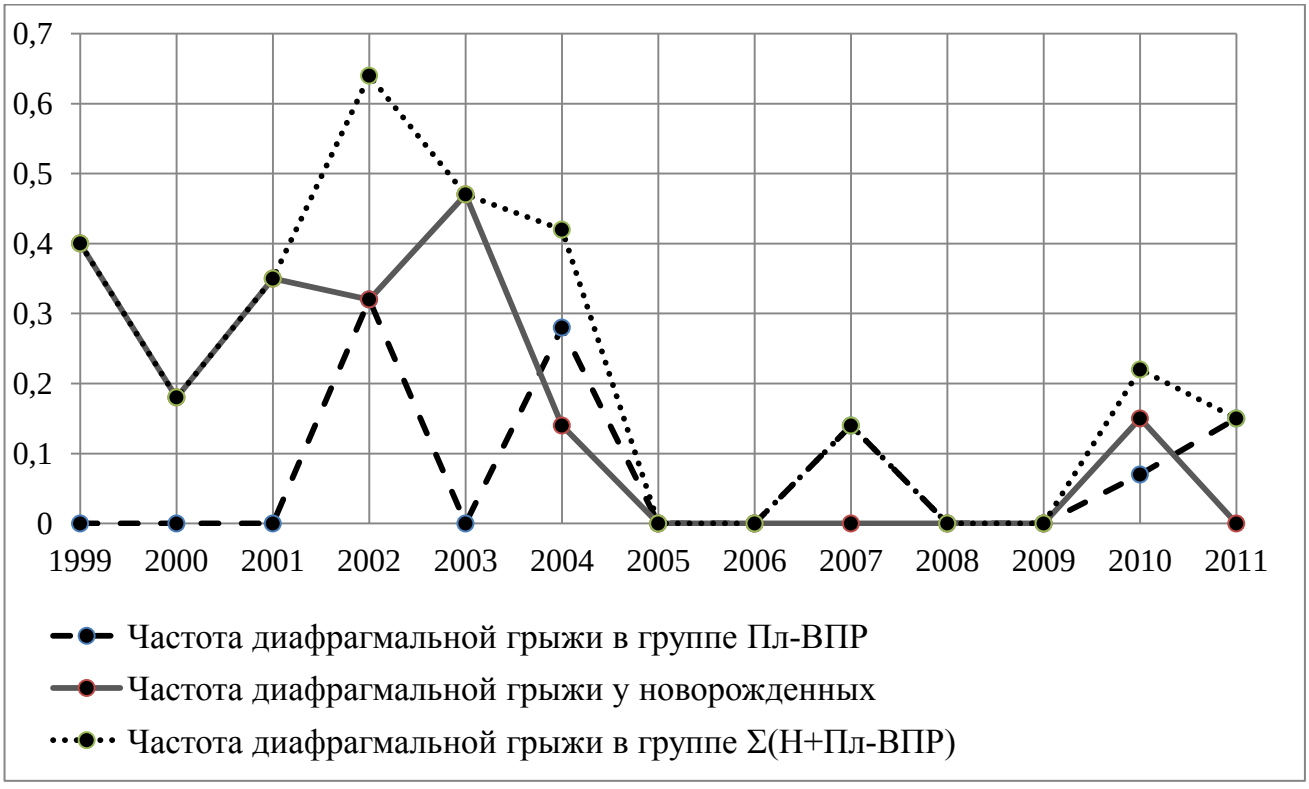


Рис. 57. Динамика частоты диафрагмальной грыжи у новорожденных, в группах Пл-ВПР и Σ(Н+Пл-ВПР) (1:1000).

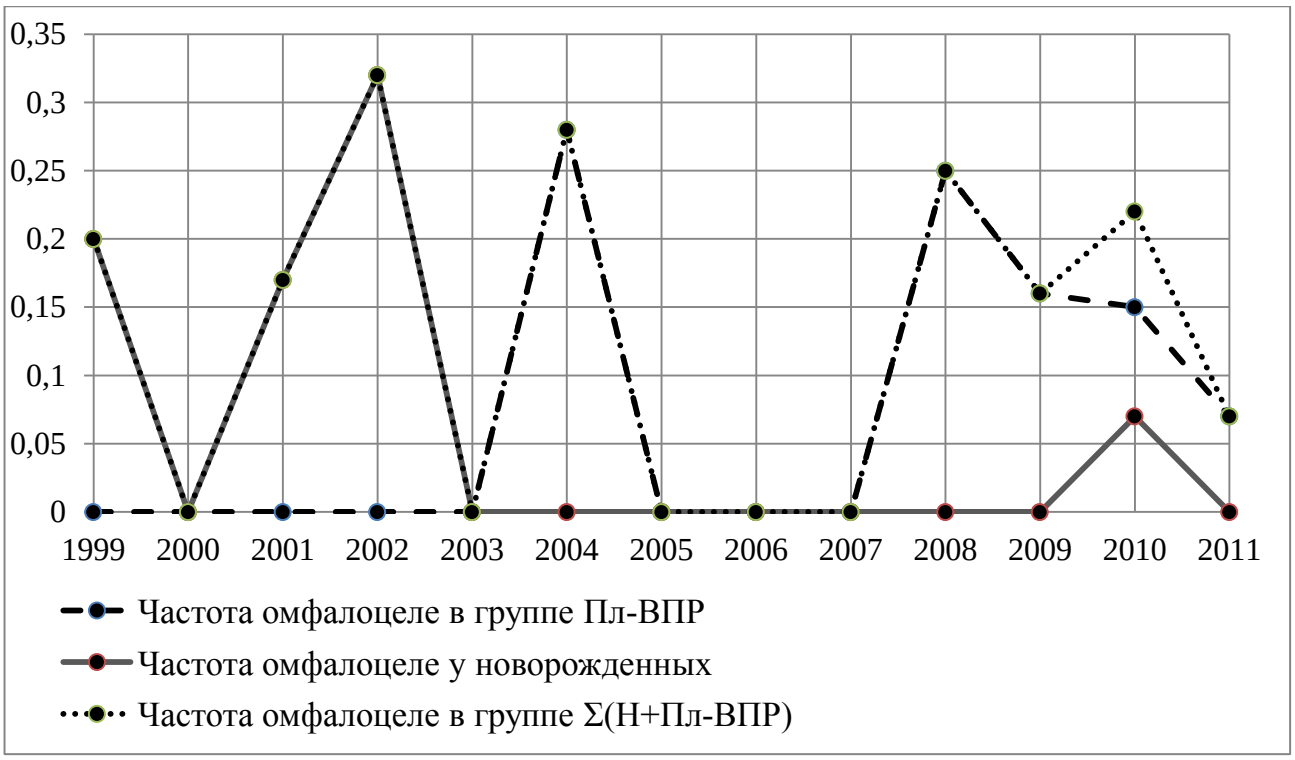


Рис. 58. Динамика частоты омфалоцеле у новорожденных, в группах Пл-ВПР и Σ(Н+Пл-ВПР) (1:1000).

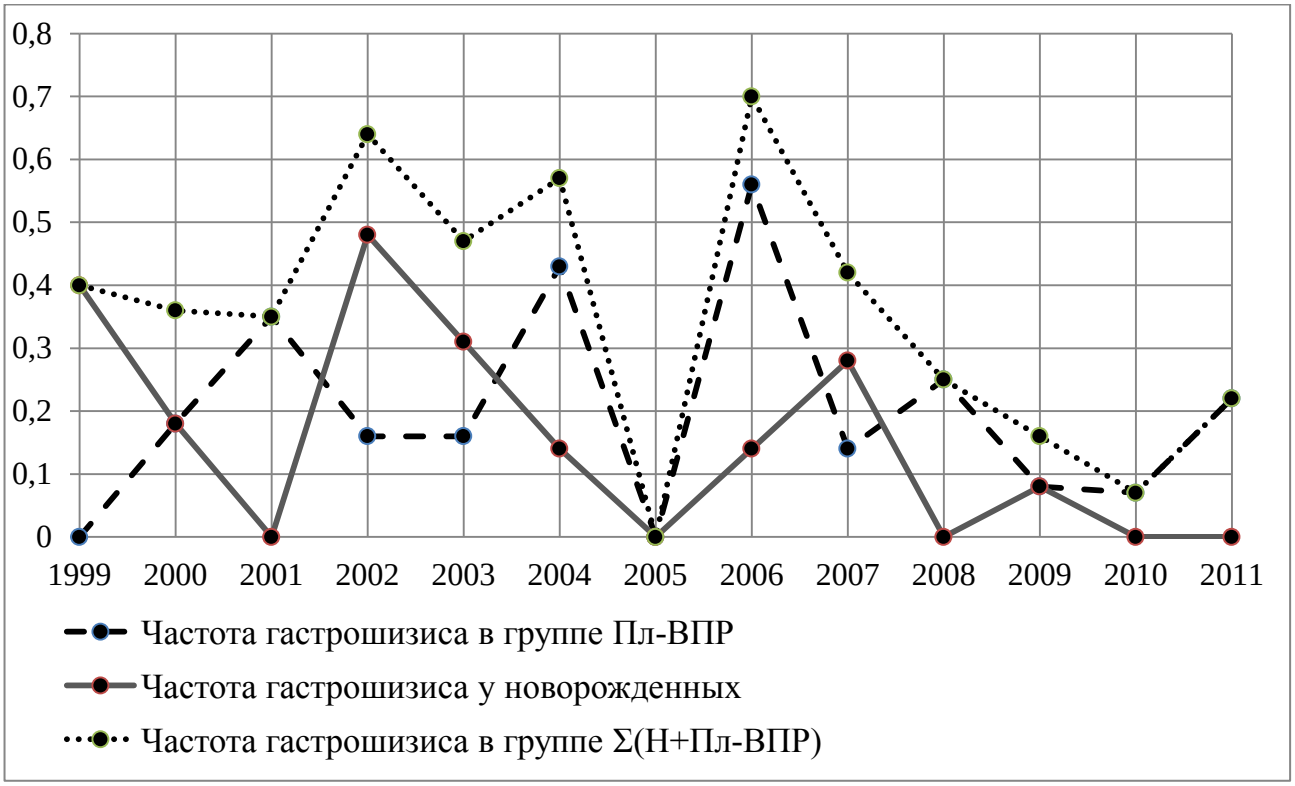


Рис. 59. Динамика частоты гастрошизиса у новорожденных, в группах Пл-ВПР и Σ(Н+Пл-ВПР) (1:1000).

2. Частота пороков развития в группе Σ(Н+Пл-ВПР) в отдельные годы (в основном, в начале исследуемого периода – 1999-2005 г.г.) совпадает с их частотой у новорожденных. То есть в начале периода наблюдения указанные ВПР не выявлялись в пренатальном периоде и регистрировались только у новорожденных. Эта ситуация наблюдается для транспозиции крупных сосудов (рис. 54), гипоплазии левого сердца (рис. 55), редукционных пороков развития (рис. 56), диафрагмальной грыжи (рис. 57) и гастрошизиса (рис. 59). К концу изучаемого периода – с 2006 по 2011 год – частота ВПР в группе Σ(Н+Пл-ВПР) совпадает с их частотой в группе Пл-ВПР, а у новорожденных эти пороки развития либо не регистрируются (рис. 54, 55, 57, 58), либо их частота значительно меньше, чем частота в группе Σ(Н+Пл-ВПР) (рис. 56, рис. 59). Исключение составляет один порок развития – энцефалоцеле. Динамика частоты этого ВПР, как в группе Σ(Н+Пл-ВПР), так и в группе Пл-ВПР имеет тенденцию к увеличению, а у новорожденных не регистрируется с 2008 по 2011 год (рис. 53, табл. 28).
3. При рассмотрении динамики пороков развития первой группы (общая частота которых не превышает 0,7‰) к концу исследуемого периода отчетливо прослеживается тенденция к уменьшению как частоты в группе Σ(Н+Пл-ВПР), так и частоты среди новорожденных. Подобная динамика отмечается для транспозиции крупных сосудов (рис. 54), редукционных пороков развития (рис. 56), диафрагмальной грыжи (рис. 57) и гастрошизиса (рис. 59). Для гипоплазии левого сердца и омфалоцеле такая тенденция менее выражена (рис. 55 и рис. 58, соответственно).

Для ***пороков развития второй группы*** (их частота от 1,1‰ и более) (рис. 52), также, как и для ВПР первой группы, отмечаются выраженные колебания в разные годы изучаемого периода. Так, ее вариации для анэнцефалии составляют от 0 до 1,77‰ (рис. 60, табл. 28), для спинномозговой грыжи – от 0,28 до 1,47‰ (рис. 61, табл. 28), для врожденной гидроцефалии – от 0,15 до 2,26‰ (рис. 62, табл. 28), для расщелины губы с или без расщелины неба – от 0,2 до 1,29‰ (рис. 63, табл. 28), для агенезии и дисгенезии почек – от 0,14 до 1,04‰ (рис. 64, табл.

28), для синдрома Дауна – от 0,44 до 3,46‰ (рис. 65, табл. 28), для множественных ВПР – от 0,44 до 3,46‰ (рис. 66, табл. 28).

Динамика общей частоты пороков развития рассматриваемой группы характеризуется тенденцией к уменьшению для анэнцефалии (рис. 60), спинномозговой грыжи (рис. 61), расщелины губы с или без расщелины неба (рис. 63) и множественных ВПР (рис. 66). Для остальных пороков развития этой группы – врожденной гидроцефалии (рис. 62), агенезии и дисгенезии почек (рис. 64), синдрома Дауна (рис. 65) – величина общей частоты сохраняется без выраженных изменений на протяжении всего анализируемого периода. При этом у новорожденных частота агенезии и дисгенезии почек, синдрома Дауна имеет тенденцию к уменьшению, а частота врожденной гидроцефалии остается на одном уровне.

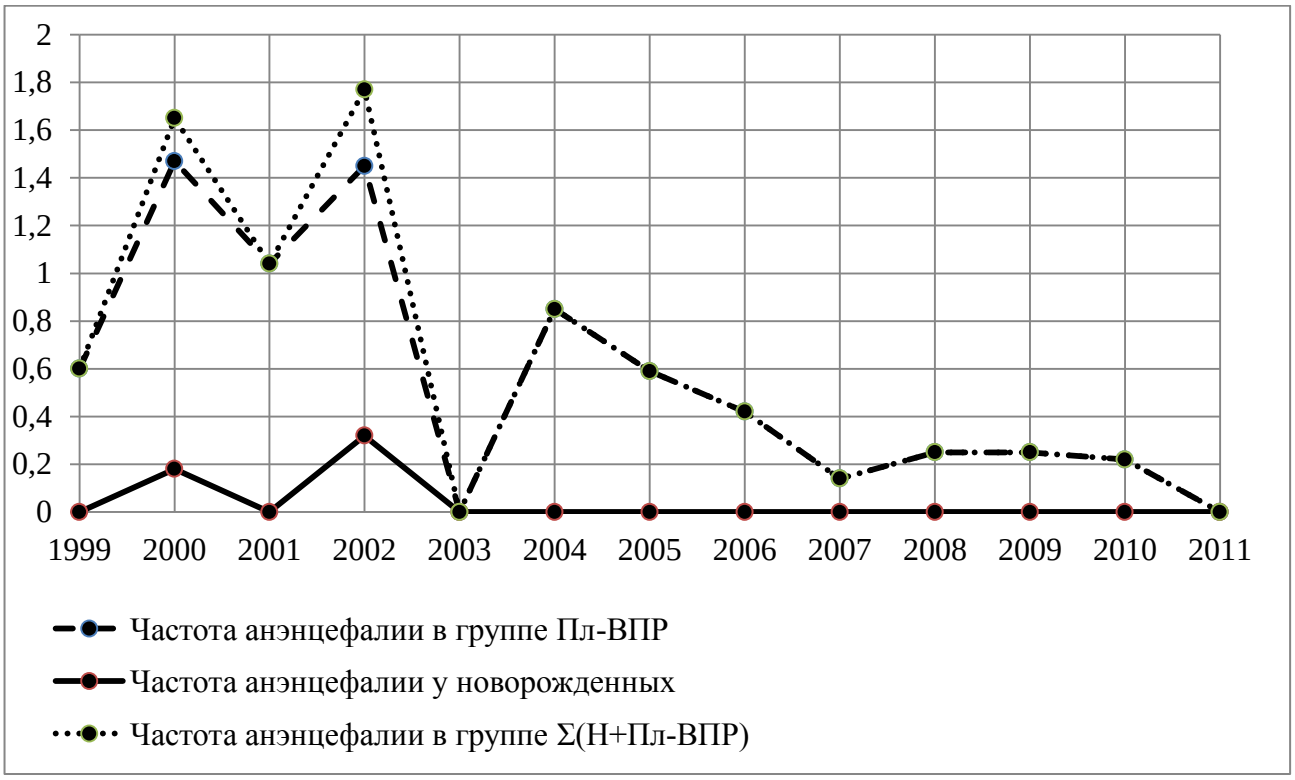


Рис. 60. Динамика частоты анэнцефалии у новорожденных, в группах Пл-ВПР и Σ(Н+Пл-ВПР) (1:1000).

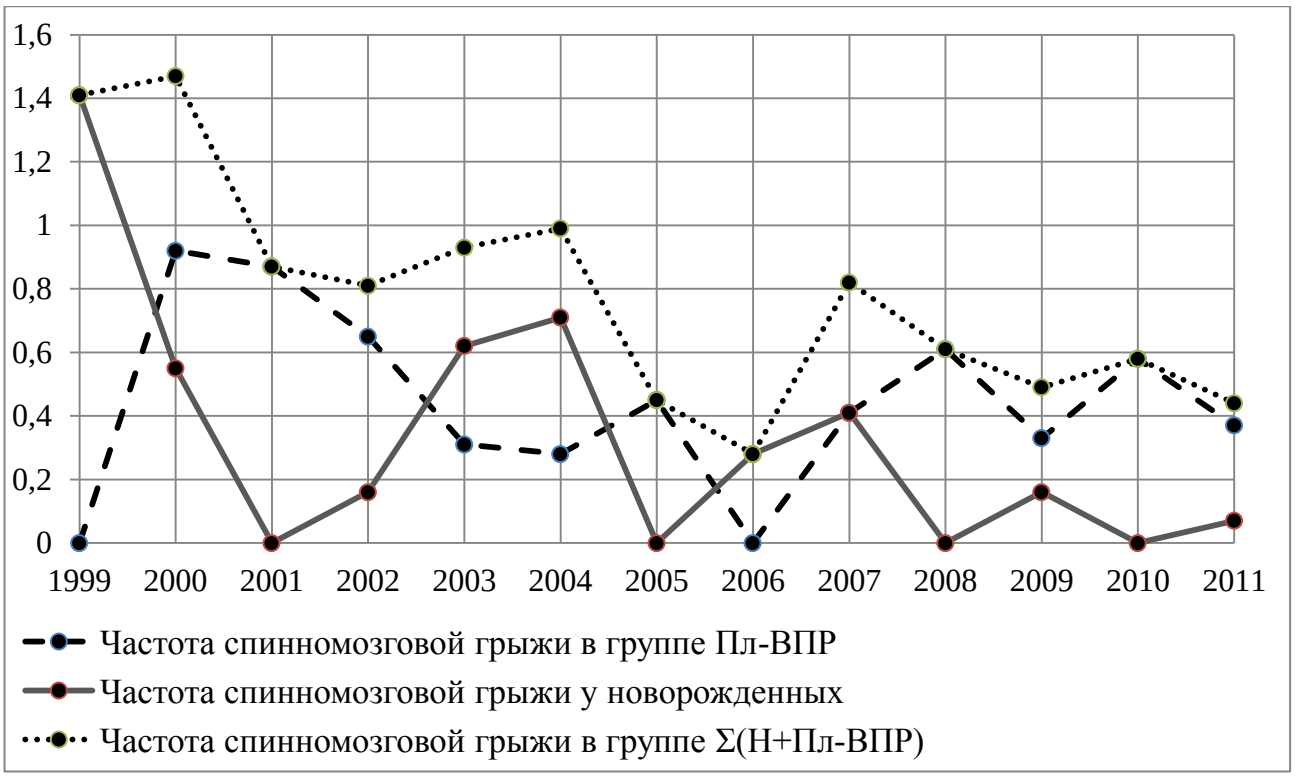


Рис. 61. Динамика частоты спинномозговой грыжи у новорожденных, в группах Пл-ВПР и Σ(Н+Пл-ВПР) (1:1000).

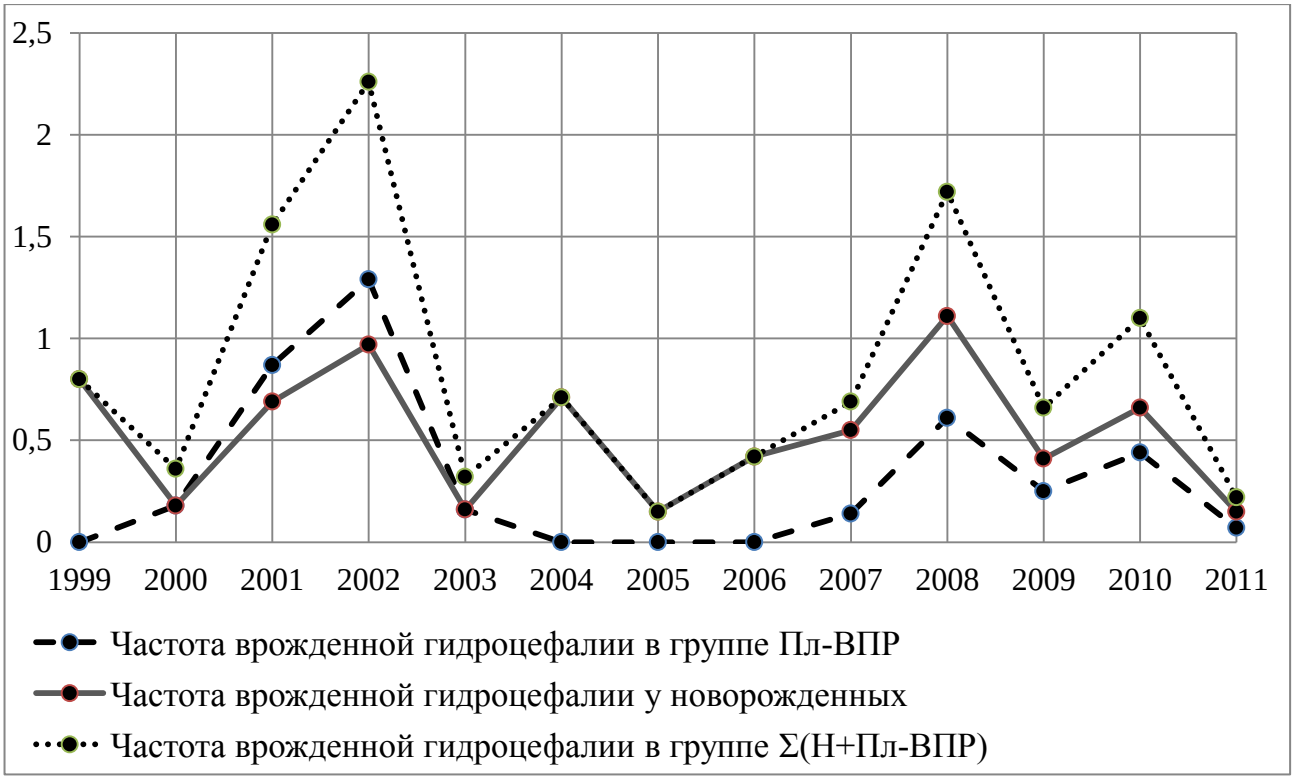


Рис. 62. Динамика частоты врожденной гидроцефалии у новорожденных, в группах Пл-ВПР и Σ(Н+Пл-ВПР) (1:1000).

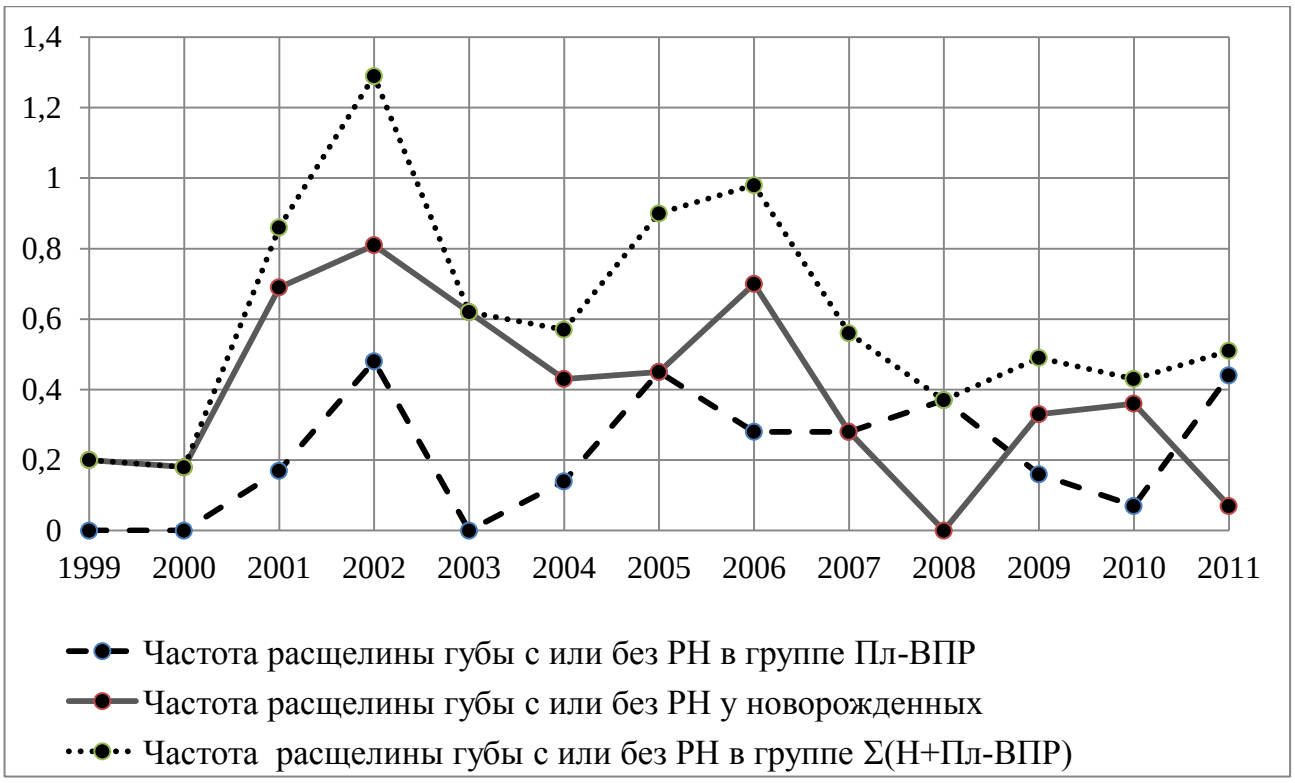


Рис. 63. Динамика частоты расщелины губы с или без РН у новорожденных, в группах Пл-ВПР и Σ(Н+Пл-ВПР) (1:1000).

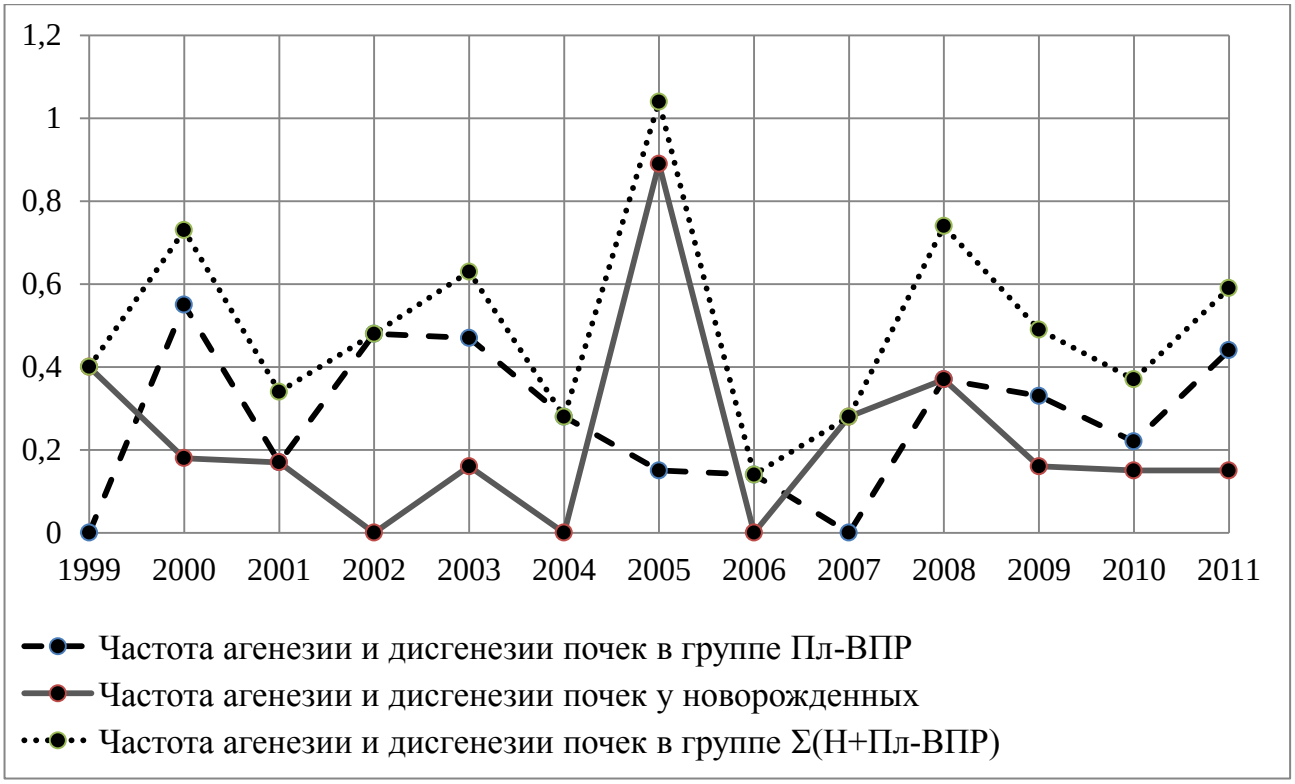


Рис. 64. Динамика частоты агенезии и дисгенезии почек у новорожденных, в группах Пл-ВПР и Σ(Н+Пл-ВПР) (1:1000).

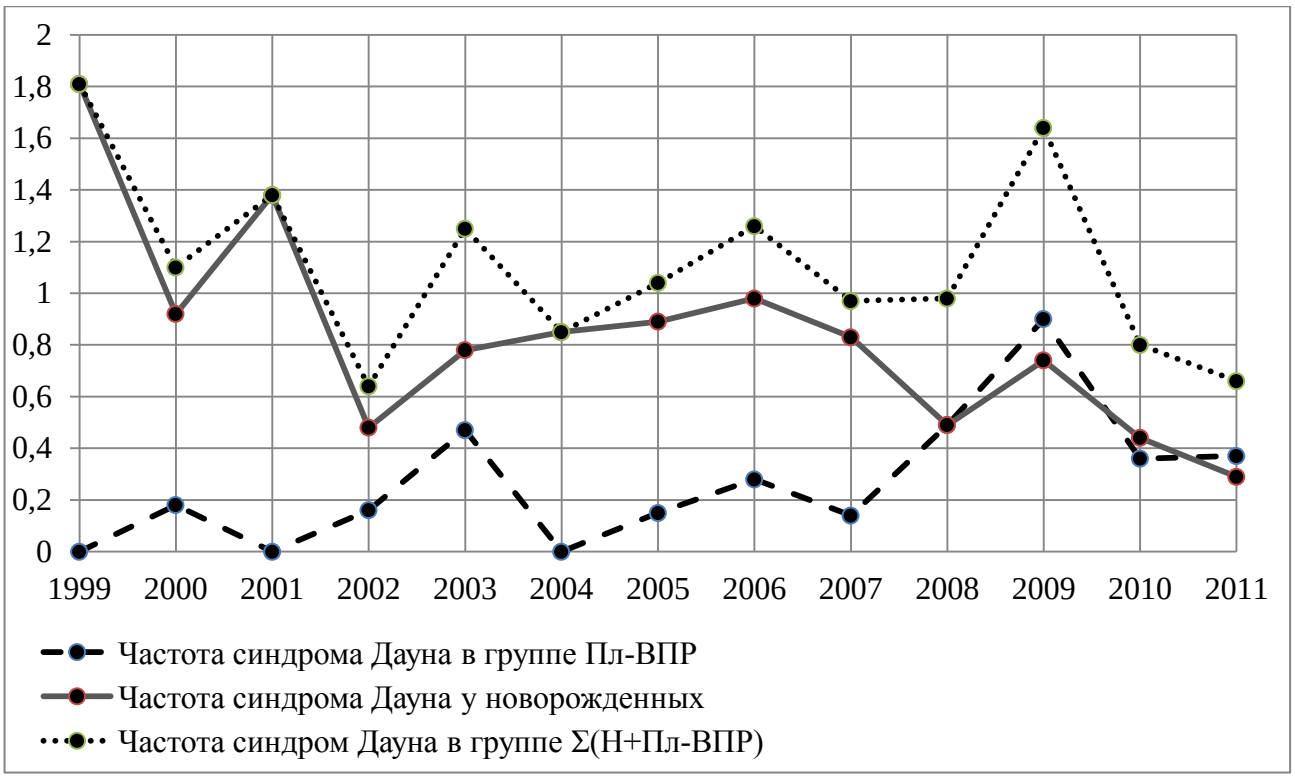


Рис. 65. Динамика частоты синдрома Дауна у новорожденных, в группах Пл-ВПР и Σ(Н+Пл-ВПР) (1:1000).

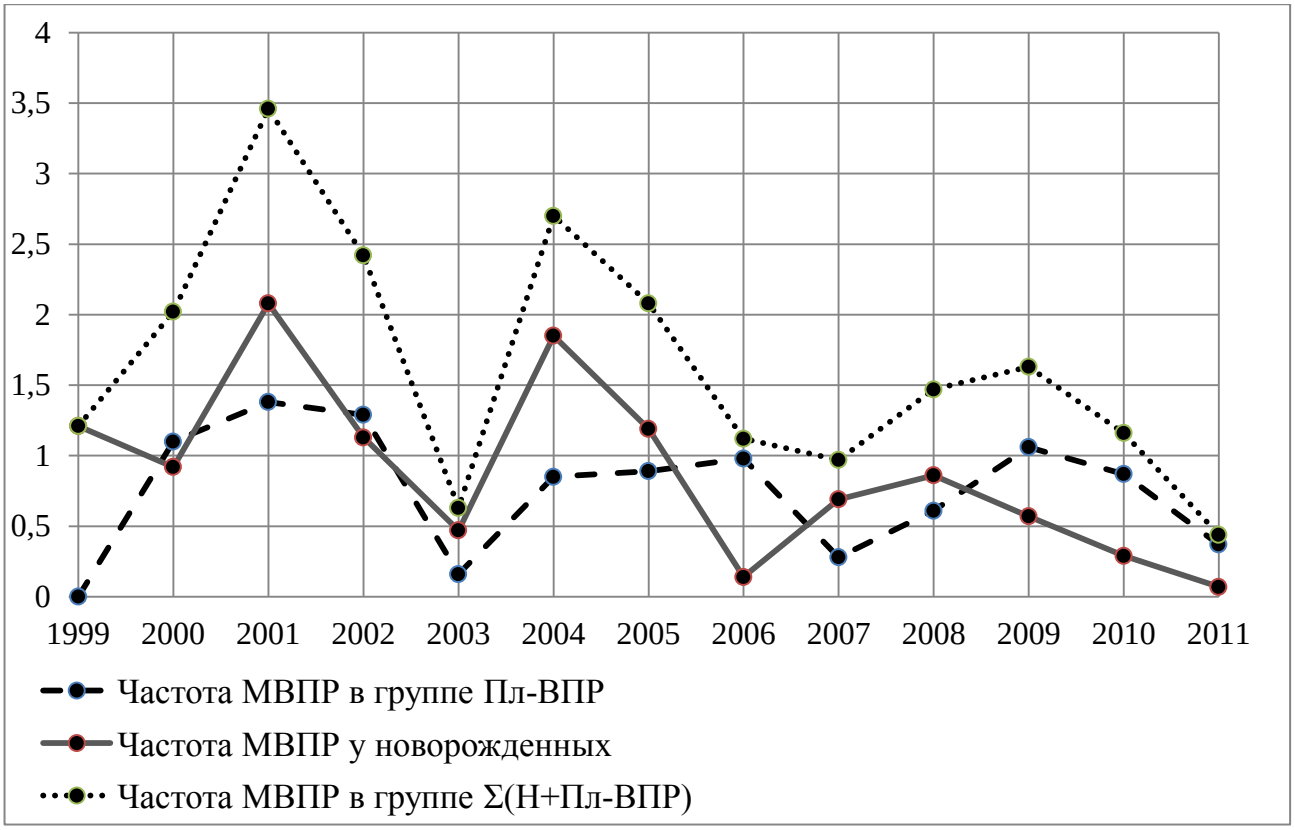


Рис. 66. Динамика частоты МВПР у новорожденных, в группах Пл-ВПР и Σ(Н+Пл-ВПР) (1:1000).

Необходимо отметить, что в конце исследуемого периода (2005-2011 г.г.) частота ряда пороков развития в группе Пл-ВПР превышает ее уровень у новорожденных: анэнцефалия (рис. 60), спинномозговая грыжа (рис. 61), энцефалоцеле (рис. 53), расщелина губы с или без расщелины неба (рис. 63), гипоплазия левого сердца (рис. 55), агенезия и дисгенезия почек (рис. 64), диафрагмальная грыжа (рис. 57), омфалоцеле (рис. 58), гастрошизис (рис. 59), синдром Дауна (рис. 65) и множественные ВПР (рис. 66). Таким образом, в пренатальном периоде диагностируется значительная часть ВПР с последующей их элиминацией и эффективность их пренатального выявления достаточно высока (табл. 29). Нужно сказать, что максимальные значения показателя эффективности пренатальной диагностики для всех пороков развития наблюдаются в 2011 году – последнем году анализируемого периода.

Следует остановиться на особенностях динамики частоты синдрома Дауна (рис. 65, табл. 28). Общая частота - в группе Σ(Н+Пл-ВПР) - на протяжении изученного периода остается на одном уровне, при этом у новорожденных частота этой патологии снижается, а в группе Пл-ВПР – увеличивается.

По Постановлению Правительства Российской Федерации от 31 декабря 2009 г. №1159 Томская область выбрана участником выполнения пилотного проекта по пренатальной (дородовой) диагностике нарушений развития ребенка в 2010 г. на основе проведения комплексного (ультразвукового и биохимического) скрининга в первом триместре беременности. Эхографическим маркером хромосомных аномалий (в том числе и синдрома Дауна) в программе является определение толщины воротникового пространства на ультразвуковом аппарате трехмерного изображения, а биохимическим маркером – определение концентрации двух веществ: плазменного протеина А, ассоциированного с беременностью, и β-фракции хорионического гонадотропина человека. На основе одновременного исследования трех маркеров формируется группа беременных женщин высокого риска рождения ребенка с хромосомными нарушениями, которым выполняется инвазивный этап пренатальной диагностики. При подтверждении у плода наличия

хромосомного заболевания родителями решается вопрос о дальнейшем вынашивании либо прерывании этой беременности.

Таким образом, 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. 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. 65). Опубликованы данные об эффективности проведения комплексного скрининга в первом триместре беременности при проведении пилотного проекта в Томской области (Nazarenko L.P. et al., 2012).

Такое же соотношение между частотой у новорожденных и частотой в группе Пл-ВПР наблюдается для другого порока развития - множественных ВПР (рис. 66, табл. 28). Начиная с 2009 года по 2011 год, частота МВПР в группе Пл-ВПР превышает частоту у новорожденных.

По данным научных публикаций указанные нозологические формы хорошо выявляются при проведении мероприятий пренатальной диагностики (ультразвуковое исследование плода, скрининг беременных первого и второго триместров с использованием биохимических маркеров) (Филиппова М.О., 2001; Peller A.J. et al., 2004; Richmond S., Atkins J., 2005; Lelong N. et al., 2012; Жученко Л.А. с соавт., 2006; Марданова А.К., 2009; Панкова Е.Е., 2009; Доброскокова Н.Ф. с соавт., 2010; Wellesley D. et al., 2012).

Рассмотрим динамику частоты еще одного порока развития – врожденной гидроцефалии (рис. 62). На протяжении анализируемого периода показатели частоты этого порока развития ЦНС во всех исследуемых группах варьируют, у новорожденных и в группе Пл-ВПР не отмечено статистически значимых изменений (табл. 26, 27). Эффективность пренатального выявления этого порока развития не превышает 57% (табл. 29).

При изучении корреляции между частотой врожденной гидроцефалии у новорожденных и частотой этого ВПР в группе Пл-ВПР был отмечен ее положительный характер (рис. 67). Установленная зависимость статистически значима, величина коэффициента корреляции 0,6.

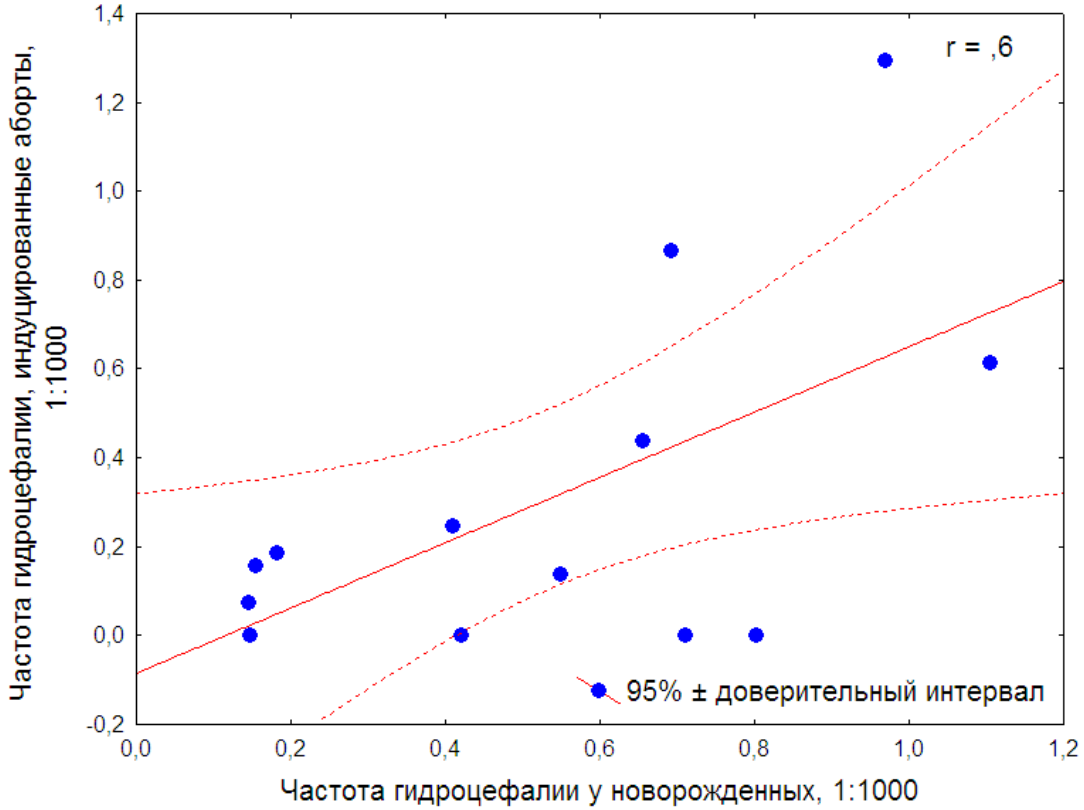


Рис. 67. Корреляция между частотой врожденной гидроцефалии у новорожденных и ее частотой в группе Пл-ВПР.

Таким образом, наблюдается увеличение частоты регистрации частоты этого ВПР как в группе Пл-ВПР, так и у новорожденных детей. Статистически значимая корреляция между частотой врожденной гидроцефалии в группе Пл-ВПР и частотой среди новорожденных может быть результатом повышения уровня диагностики этой патологии в наблюдаемых группах, смещения сроков диагностики порока развития в сторону более раннего выявления патологии в пренатальный период, и, возможно, истинного увеличения распространенности врожденной гидроцефалии. По данным научных публикаций частота этого порока развития ЦНС составляет от 0,15 до 0,5 на 1000 родившихся живыми (Zahl S.M., Wester K., 2008; Garne E. et al., 2010). В отдельных публикациях отмечается

увеличение частоты врожденной гидроцефалии у новорожденных (Jeng S. et al., 2011). По данным Breuning-Broers J.M. с соавторами (2014) 35% случаев врожденной гидроцефалии диагностируются в пренатальном периоде.

Нужно сказать, что оценка частоты пороков развития ЦНС, в том числе и гидроцефалии, в значительной степени зависит от сроков клинической манифестации врожденных нарушений и возможностей диагностики этой патологии в разные возрастные периоды. В пренатальный период выявляются наиболее тяжелые пороки развития. По данным Кашиной Е.В. (2008) у новорожденных детей выявляется примерно 30% пороков развития ЦНС, остальные диагностируют у детей старшего возраста.

Таким образом, в ходе настоящего исследования установлена положительная динамика частоты врожденной гидроцефалии у новорожденных и в группе Пл-ВПР. Эти результаты указывают на необходимость:

- динамического наблюдения за пациентами с врожденной гидроцефалией и членами их семей;

- более пристальное внимание при дальнейшем мониторировании этого ВПР;

- дополнительных исследований по установлению причин, которые привели к формированию порока развития и изучения факторов риска в каждом случае выявленной патологии.

Сведения научных публикаций по изучению этиологии указывают на многофакторный характер врожденной гидроцефалии: генетическая обусловленность, инфицирование плода вирусами в разные периоды гестации (Лазюк Г.И., 1991; Ивахнишина Н.М., 2009; Островская О.В. с соавт., 2010; Munch T.N. et al., 2012; Vogel P., et al., 2012).

Итак, при рассмотрении динамики частоты всех ВПР, представленных в таблице 28, за 13-летний период отмечается ее уменьшение как в группе Σ(Н+Пл-ВПР), так и у новорожденных (рис. 68). Частота пороков развития в группе Пл-ВПР в последние годы наблюдения превышает частоту у новорожденных. Возвращаясь к таблице 29, в которой представлены данные об эффективности пренатальной диагностики, можно сказать, что в последние годы анализируемого

периода увеличилось выявление ВПР в пренатальном периоде с последующей их элиминацией вследствие прерывания беременности. Так, с 2009 по 2011 год пренатально были диагностированы 50,7%, 51,7% и 61,4% пороков развития, соответственно. Таким образом, проведение пренатальной диагностики позволило уменьшить в два раза частоту указанных ВПР у новорожденных.

Результаты, касающиеся выявления ВПР в пренатальный период, полученные при выполнении настоящей работы, согласуются с данными регистров врожденных аномалий в России и других странах мира (Панкова Е.Е., 2009; Campaña H. et al., 2010; Kurinczuk J.J. et al., 2010; Boyd P.A. et al., 2011). В отдельных регионах Российской Федерации отмечается низкая эффективность пренатальной диагностики пороков развития: в Пермском крае показатель пренатального выявления ВПР, которые стали причиной младенческой смертности, составил 25,% (Гостева Е.О., 2013); кроме низкой эффективности пренатальной диагностики автор отмечает « … недостаточную распространенность медико-генетического консультирования …» (стр. 6).

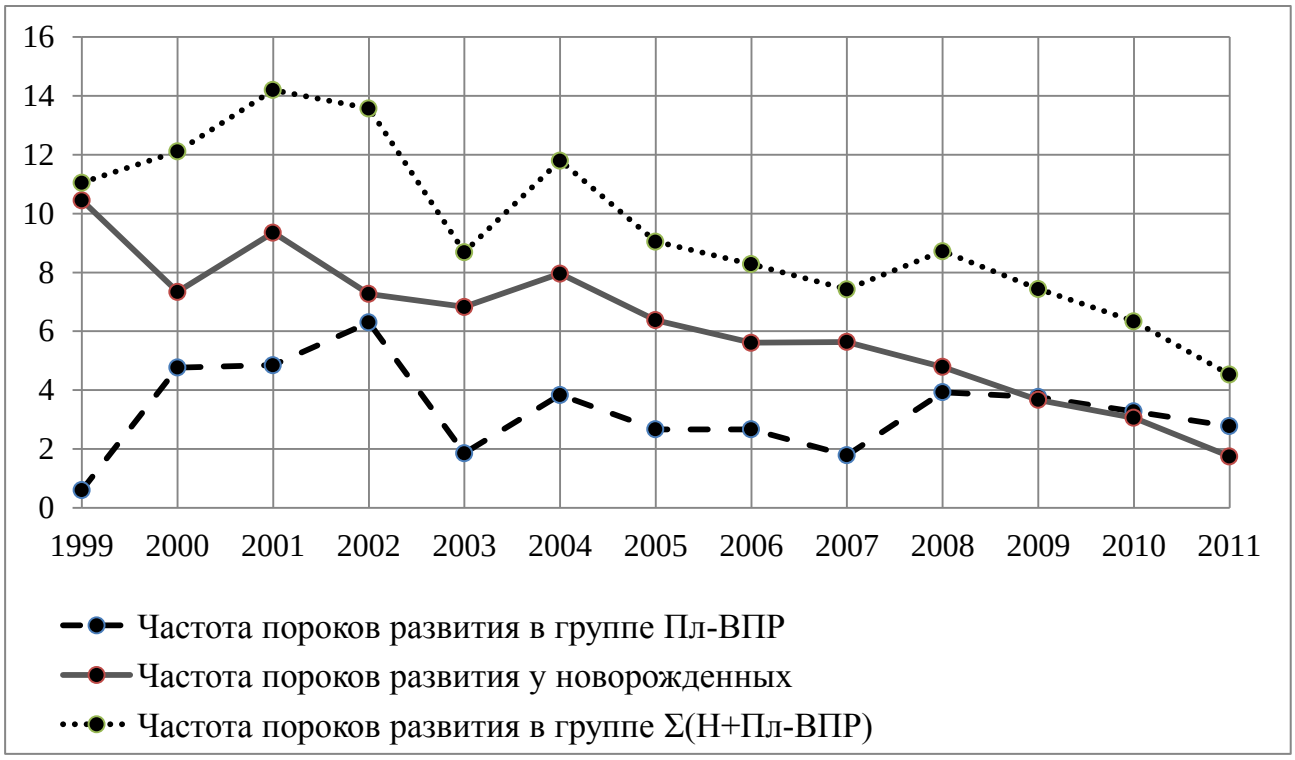


Рис. 68. Динамика суммарной частоты пороков развития (табл. 28) у новорожденных, в группах Пл-ВПР и Σ(Н+Пл-ВПР) (1:1000).

Резюмируя сказанное, отметим, что в настоящем исследовании показано уменьшение частоты некоторых пороков развития, 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. Для нескольких пороков развития (агенезия и дисгенезия почек, синдром Дауна) общая частота не изменяется, остается на одном уровне, однако мероприятия пренатальной диагностики позволяют значительно снизить их частоту у новорожденных, и тем самым вносят вклад в уменьшение показателей детской заболеваемости, инвалидности и детской смертности.

По данным официальной статистики одно из ведущих мест в структуре заболеваемости среди родившихся живыми занимают врожденные аномалии и хромосомные нарушения (класс XV по МКБ-10), частота которых за 20 лет увеличилась в 1,5 раза: с 18,8‰ в 1991 году до 30‰ в 2010 году (Стародубов В.И., Суханова Л.П., 2012). По мнению авторов, эти данные свидетельствуют о неэффективности проводимых мероприятий по пренатальной диагностике в стране. С другой стороны, нельзя не отметить, что рост показателя заболеваемости по классу врожденных аномалий и хромосомных нарушений связан, в том числе, с успехами медицины, которые обеспечили увеличение выживаемости детей с врожденной патологией. В настоящей работе для некоторых ВПР из группы пороков развития обязательного учета зафиксировано статистически значимое уменьшение их частоты среди новорожденных, что приводит к изменению структуры ВПР у новорожденных, так как в пренатальном периоде элиминируются самые тяжелые, приводящие к инвалидности пороки развития.

Результаты настоящего исследования показали, что мероприятия пренатальной диагностики снижают частоту ряда ВПР у новорожденных и уменьшают величину генетического груза ВПР в популяции. По мере увеличения периода наблюдения и накопления данных мониторинга пороков развития обсуждаемые в настоящей работе результаты будут уточняться. Очевидно, что

при улучшении системы генетико-профилактических мероприятий ВПР возможно значительное снижение частоты пороков развития среди новорожденных.

ГЛАВА 5.
МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ И ДИСПАНСЕРИЗАЦИЯ ПАЦИЕНТОВ С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ РАЗВИТИЯ

Диспансеризация – активное динамическое наблюдение за состоянием здоровья определенных контингентов населения, взятия этих групп на учет с целью раннего выявления заболеваний, динамического наблюдения и комплексного лечения (Баранов А.А., 1987; Шарапова О.В. с соавт., 2004; Щепин В.О., Петручук О.Е., 2006).

На фоне снижения показателей младенческой смертности от состояний, возникающих в перинатальном периоде и болезней органов дыхания, смертность от врожденных аномалий остается на прежнем уровне в течение последнего десятиления (Демоскоп Weekly: Электронная версия бюллетеня Население и общество, 2010; Стародубов В.И., Суханова Л.П., 2012; Информационный бюллетень ВОЗ, 2012; статистический бюллетень «Естественное движение населения Российской Федерации за 2012», 2013). Регистрация врожденных пороков развития в рамках эпидемиологического мониторинга ВПР в России ведется с 1999 года (в соответствии с приказом Министерства здравоохранения России от 10.09.1998 г. №268 «О мониторинге врожденных пороков развития у детей»). За это время зарегистрировано и взято на учет большое количество семей, имеющих больных с пороками развития, которым необходимо проведение диагностических, лечебных и реабилитационных мероприятий. Пациенты с врожденными пороками развития наблюдаются и получают помощь у разных специалистов. При этом без медико-генетического консультирования не всегда назначаются необходимые для постановки диагноза специальные методы обследования, и это ведет к неточному, иногда неправильному диагнозу. Кроме того, при наблюдении больных с пороками развития не используется семейный подход, однако только работа с семьей позволяет:

- установить, является ли порок развития наследственным;

- определить тактику ведения пациента для постановки диагноза и в дальнейшем (комплекс лечебных и реабилитационных мероприятий, наблюдение другими специалистами);

- разработать систему мероприятий по планированию и ведению последующих беременностей.

В настоящей работе при медико-генетическом обследовании группы детей с пороками развития челюстно-лицевой области у трети пациентов с изолированными ВПР был изменен диагноз и в ряде случаев выявлена генетическая причина формирования порока развития. Медико-генетическое обследование и уточнение диагноза у части пациентов привело к коррекции тактики ведения больных и изменению прогноза в нескольких семьях.

5.1. Генетическая гетерогенность врожденных пороков развития челюстно-лицевой области

Врожденные пороки развития - это гетерогенная группа, включающая изолированные, системные и множественные аномалии органов и систем различной этиологии – генетической, средовой и многофакторной. Правильная диагностика пороков развития, установление типа наследования патологического фенотипа и выяснение возможных причин их возникновения является первым необходимым этапом медико-генетического консультирования. Постановка точного диагноза позволяет определить комплекс лечебно-реабилитационных мероприятий для пациента врачом-генетиком и другими специалистами и разработать тактику работы с семьей при планировании последующих беременностей.

Согласно процедуре мониторинга ВПР в Российской Федерации (Демикова Н.С., 2003, 2005) регистрация случаев пороков развития проводится на основании описания фенотипа больного ребенка врачами лечебно-профилактических учреждений (родильного дома, детской поликлиники, специализированного стационара), а также патологоанатомического исследования в случае летального

исхода или мертворождения. Установленный клинический диагноз классифицируется в соответствии с кодами Международной классификации болезней 10 выпуска (МКБ-10) (ICD-10: international statistical classification of diseases and related health problems, 2004).

Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, разработана Всемирной организацией здравоохранения и позволяет классифицировать медицинские диагнозы. Она является общепризнанной кодирующей системой для аномалий развития и применяется большинством регистров врожденных пороков развития. При использовании кодов МКБ случаи определенных аномалий развития, несмотря на их клиническую и генетическую гетерогенность, объединяются в одну группу, без учета их этиологии. Между тем, порок развития может быть изолированным, ассоциированным с хромосомным нарушением, быть частью комплекса множественных ВПР, синдрома или быть результатом тератогенного воздействия, иметь многофакторную природу. Очевидно, что классификация аномалий развития должна учитывать не только принадлежность ВПР к определенной системе органов. Для эпидемиологических исследований возникает необходимость группировать пороки развития в соответствии с их предполагаемой общностью этиологии для дальнейшего выявления и изучения причин, вызывающих формирование аномалий развития. Классификация, основанная на этиологическом принципе, предложена и применена английскими исследователями (Wellesley D. et al., 2005) (см. табл. 9).

Эта классификация применена в настоящем исследовании для установления возможных причин развития пороков развития челюстно-лицевой области - расщелин неба, расщелин губы с или без расщелины неба. Указанная группа ВПР выбрана в качестве модельного объекта для описания гетерогенности изучаемой патологии. Расщелины губы и/или неба являются социально значимой патологией и являются одной из частых причин инвалидности в детском возрасте (Мирзаян Э.И., 2011). Кроме того, указанные пороки развития достаточно часто регистрируются в популяциях (Farronato G. et al., 2014) (см. табл. 6). По

результатам настоящего исследования за период с 1999 по 2011 г. общая частота расщелин неба, расщелин губы с или без расщелины неба в г. Томске у новорожденных составляет 0,639‰ (см. табл. 17). Медико-генетическое обследование было проведено в группе детей с этими формами пороков развития (см. рис. 9) и в дальнейшем все случаи были систематизированы согласно этиологическому принципу. У 96% пациентов, включенных в настоящее исследование, согласно МКБ-10, был диагноз Q35-Q37 (изолированного ВПР - расщелины губы, расщелины неба, расщелины губы и неба), у двух больных (4%) - Q87.7 - множественные ВПР. В результате проведенного анализа у детей с изолированными пороками развития были выявлены множественные ВПР, хромосомные нарушения и синдромы. Данные медико-генетического обследования позволили пациентов с изолированными ВПР (согласно МКБ-10) отнести к 6 категориям (табл. 30). Среди обследованных ни один из больных не был отнесен к группам микроделеций (группа «MD») и доминантных мутаций, возникающих *de novo* (группа «ND»).

Так, из 50 пациентов с изолированными ВПР (согласно МКБ-10) диагноз изолированного порока развития был подтвержден у 38 человек и они были отнесены к группе «I» (изолированные пороки развития). Остальные 12 пациентов были распределены по группам следующим образом.

Генетические причины формирования ВПР установлены у трех детей. У одного ребенка была диагностирована хромосомная аберрация (46 XX, dup(8)(q12q13)) и по классификации он был отнесен в группу пороков развития, обусловленных числовыми и структурными аберрациями хромосом (категория «C»). Синдромальная патология была выявлена у двух пациентов: синдром Ван дер Вуда (OMIM119300) (Кеннет Л. Джонс, 2011; http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=119300) и церебро-фацио-торакальный синдром (OMIM 213980) (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=213980). Эти случаи были классифицированы как комплекс пороков развития, являющихся синдромом (группа «S»).

Таблица 30

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.

При обследовании трех пациентов был установлен семейный характер врожденной патологии: пороки развития были выявлены более чем у одного члена семьи. Эти случаи расщелины губы и/или неба вошли в группу «F», которая включает семейные нарушения, не обусловленные хромосомными аберрациями и доминантными мутациями, возникающими *de novo* (см. табл. 9).

У 5 пациентов с диагнозом изолированного порока развития согласно МКБ-10 - расщелины губы и/или неба – при обследовании были диагностированы пороки развития других систем органов, и им был поставлен диагноз множественные ВПР (табл. 30). Эти случаи соответственно классификации были отнесены к множественным порокам развития (группа «M»).

К категории пороков развития, обусловленных влиянием тератогенов (группа «Т»), была причислена алкогольная фетопатия, которая была установлена у одного ребенка с расщелиной губы.

В группе множественных ВПР (Q87.7 согласно МКБ-10) в одном случае была диагностирована хромосомная перестройка (46,X,t(X;13)(Xpter→Xq11?::13p12→13pter; Xqter→Xq11::13p12→13qter)), что позволило перенести его в соответствующую группу – «С» (пороки развития, обусловленные числовыми и структурными аберрациями хромосом). Микроделеций и доминантных мутаций, возникающих *de novo*, у пациентов не было обнаружено. Таким образом, в нашем исследовании в 24% случаев изолированных ВПР был изменен диагноз и у 8% пациентов выявлена генетическая причина формирования порока развития.

В исследовании, проведенном Wellesley D. с соавторами (2005) при применении указанной этиологической классификации в группе пороков развития новых хромосомных нарушений обнаружено не было. В группах множественных ВПР и синдромов авторы зарегистрировали у пациентов случаи доминантных мутаций, возникающих *de novo,* и микроделеции (группы «ND» и «MD») (Wellesley D. et al., 2005).

Таким образом, именно множественные пороки развития являются не только клинически, но и генетически гетерогенной группой, в которой могут быть выделены новые подгруппы пациентов с учетом этиологического фактора. Выявление микроделеционных и моногенных синдромов, в том числе и обусловленных доминантными мутациями, возникающими *de novo,* в значительной мере зависит от диагностических ресурсов медицинских учреждений и квалификации специалистов. Кроме того, успехи в области медицинской генетики и появление новых сведений об этиологии синдромов дают возможность уточнить диагноз у пациентов, провести медико-генетическое консультирование, дать соответствующие рекомендации.

Как отмечалось выше, пороки развития челюстно-лицевой области имеют высокую распространенность (http://www.eurocat-network.eu/; Dai L. et al., 2010;

Doray B. et al., 2012). При изучении причин, приводящих к развитию этой патологии, в значительной части случаев этиология остается неустановленной. В Республике Саха (Якутия) частота расщелин губы и/или неба, по данным Исакова Л.О. (2009), составила 1,42‰. Медико-генетический анализ в этой группе пациентов позволил выявить моногенные синдромы (Ван дер Вуда и Франческетти-Тричера-Коллинза) и хромосомные нарушения (синдром Эдвардса - трисомия 18 хромосомы и синдром Патау – трисомия 13 хромосомы). Генетический характер патологии был установлен в 7,55% случаев. Все остальные пороки развития челюстно-лицевой области - 92,45% - вместе с множественными ВПР были отнесены в группу многофакторной патологии (Исаков Л.О., 2009). Однако возможно, что использование этиологической классификации, описанной выше, позволило бы уточнить характер патологии у большего количества пациентов.

Таким образом, результаты настоящего исследования позволили установить значительную гетерогенность пороков развития челюстно-лицевой области ВПР по их этиологии. Данные, полученные при выполнении настоящего исследования, свидетельствуют о низкой выявляемости генетической патологии среди пациентов с пороками развития, что должно стать предметом обсуждения для педиатров, генетиков, хирургов и других специалистов. При проведении мониторинга ВПР информация о каждом случае выявленного порока развития у ребенка любого возраста должна быть проанализирована, в том числе с целью выявления возможных причин этой патологии. Медико-генетическое консультирование и наблюдение пациентов с пороками развития является следующим необходимым этапом эпидемиологического мониторинга ВПР. И, как отмечалось выше, большое значение имеет возможность проведения специального обследования: наличие лабораторно-диагностической базы и квалифицированных специалистов (Óskarsdóttir S. et al., 2004; Vieira T.P. et al., 2013).

В заключение необходимо отметить, что первая задача мониторинга ВПР – оценка распространенности определенных форм пороков развития - успешно

решается во многих регионах Российской Федерации, что позволяет провести сравнительный анализ их частоты (Демикова Н.С., 2005; Демикова Н.С., Кобринский Б.А., 2011). Проведение мониторинга, детальное обследование пациентов с ВПР, пополнение базы данных, создание и функционирование регистров дает возможность не только оценивать уровень пороков развития, но и ставить задачи изучения их этиологии. Применение классификаций, основой которых является этиология ВПР, дает возможность выявить причины пороков развития. Применение такой классификации облегчает работу с семьей при планировании обследования с применением специальных методов. Кроме того использование этой классификации представляет интерес с клинической точки зрения для детального изучения отдельных групп ВПР с целью выявления факторов риска их возникновения. При использовании в настоящей работе классификации, предложенной Wellesley D. с соавторами (2005), показана значительная гетерогенность пороков развития, отнесенных к одной группе согласно МКБ-10 (Q35-Q37). Медико-генетическое обследование и уточнение диагноза у части пациентов привело к коррекции тактики ведения больных и изменению прогноза в нескольких семьях.

В рамках выполнения настоящего исследования у пациентки с расщелиной твердого неба и другими пороками развития – множественными ВПР - был выявлен редкий вариант хромосомной аберрации. Ниже приводим материалы этого клинического наблюдения.

Клиническое наблюдение 3. Описание случая редкой сбалансированной транслокации между хромосомами X и 13. При проведении мониторинга врожденных пороков развития был зарегистрирован случай рождения ребенка женского пола с множественными пороками развития. Семья с ребенком была приглашена на прием к генетику. Возраст пациентки – 1 год 9 месяцев, рост 84 см, вес 12 кг. Ребенок от 6-й беременности, вторых родов (первая беременность закончилась рождением здорового мальчика, последующие 4 – медицинскими абортами). Девочка родилась от доношенной беременности (масса 3590 грамм, рост 53 см), протекавшей с угрозой прерывания в первом триместре, в состоянии

асфиксии. Родители и старший сын здоровы, родословная не отягощена, кровное родство отрицают (рис. 69).

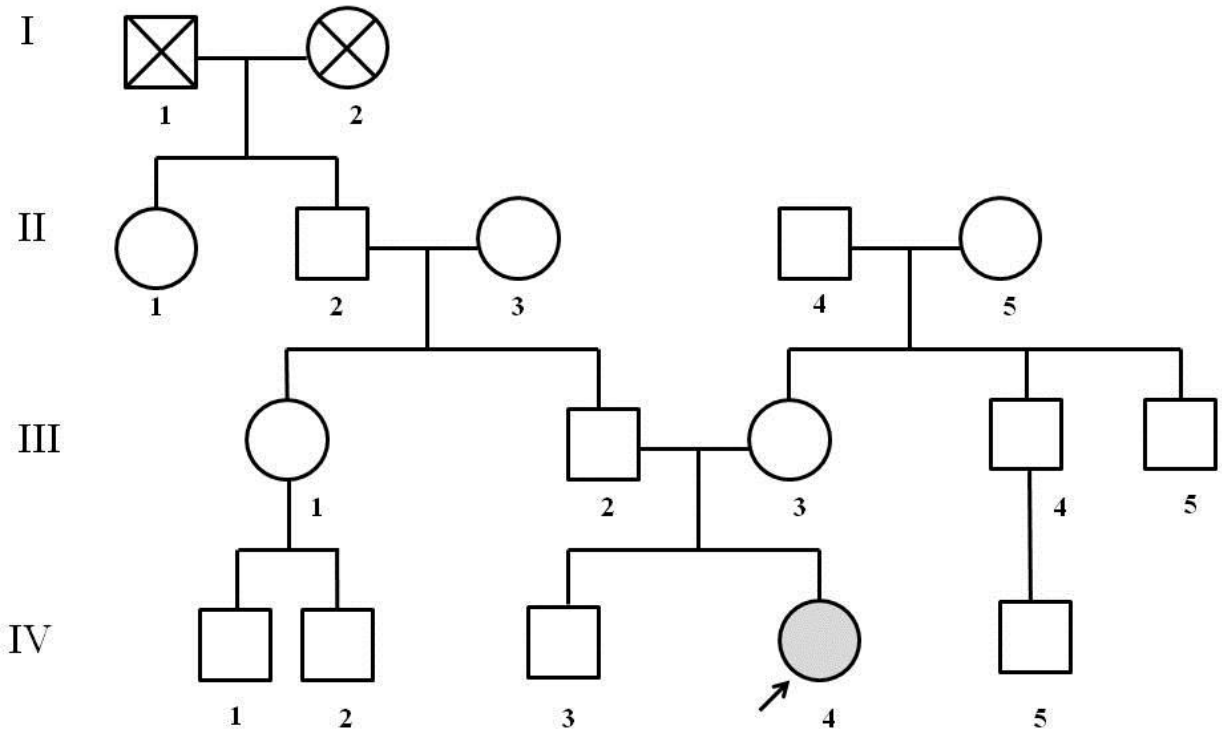


Рис. 69. Родословная пациентки М. с редкой сбалансированной транслокацией между хромосомами X и 13.

При рождении у ребенка были отмечены деформации черепа, лицевые дисморфии, расщелина твердого неба, недоразвитие левого локтевого сустава. Психомоторное развитие протекало с задержкой и на момент обследования соответствовало возрасту 5-6 месяцев. В течение первого года жизни наблюдались частые простудные заболевания и отиты. В 11 месяцев появились тонико-клонические продолжительные судороги. Ребенок наблюдался у невролога по месту жительства с диагнозом: врожденная аномалия развития лицевого скелета и головного мозга, симптоматическая эпилепсия, задержка психомоторного развития.

При осмотре пробанда в возрасте 1 год 9 месяцев врачом-генетиком отмечено выраженное отставание психомоторного развития, а именно: ребенок не ходил, сидел с поддержкой, не разговаривал. Выявлены следующие пороки развития и лицевые дисморфии: микроцефалия; деформация и асимметрия черепа; дефект левой теменной кости; плоская, широкая, выступающая переносица («греческий профиль»); гипертелоризм; эпикант; птоз век; глазные щели различного размера, расположенные несимметрично; короткий фильтр, открывающий верхние резцы; микрогнатия; расщелина твердого неба; контрактура левого сустава.

При ультразвуковом исследовании брюшной полости пороков развития внутренних органов не выявлено. По данным ультразвукового исследования головного мозга диагностирована гипоплазия коры правого полушария головного мозга с отсутствием части левой теменной кости. При проведении электроэнцефалографии были выявлены очаговые изменения в центральной височной области слева (эпиактивность в виде единичных комплексов по типу «острая - медленная волна»). Учитывая фенотипические особенности пробанда и данные клинического обследования, пациентке было рекомендовано проведение цитогенетического обследования.

Анализ хромосом, окрашенных с помощью G-метода, позволил выявить сбалансированную перестройку, в которую оказались вовлеченными хромосомы X и 13 (рис. 70).

С использованием FISH с флуоресцентными зондами, специфичными для прицентромерных регионов хромосом X и 13/21, было уточнено положение центромер хромосом, вовлеченных в перестройку (рис. 71). В результате хромосомного анализа был установлен следующий кариотип:
46,X,t(X;13)(Xpter→Xq11?::13p12→13pter; Xqter→Xq11::13p12→13qter).

Случаи носительства транслокаций между аутосомами и X-хромосомой редки и встречаются с частотой 1:300000 (Blennow E., Sahlen S., 1999). У женщин, имеющих сбалансированную транслокацию между X-хромосомой и аутосомой, положение точки разрыва на X-хромосоме может оказать влияние на фенотип.

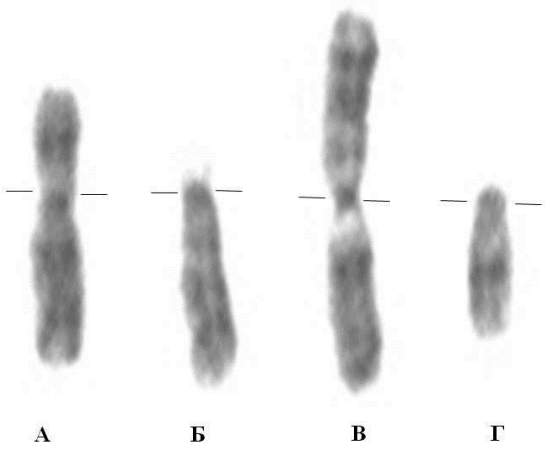


Рис 70. Хромосомы пробанда М., вовлеченные в перестройку и их интактные гомологи: А – нормальная хромосома Х; Б – нормальная хромосома 13; В – der(13)(Xqter→Xq11::13p12→13qter); Г – der(X)(Xpter→Xq11?::13p12→13pter).

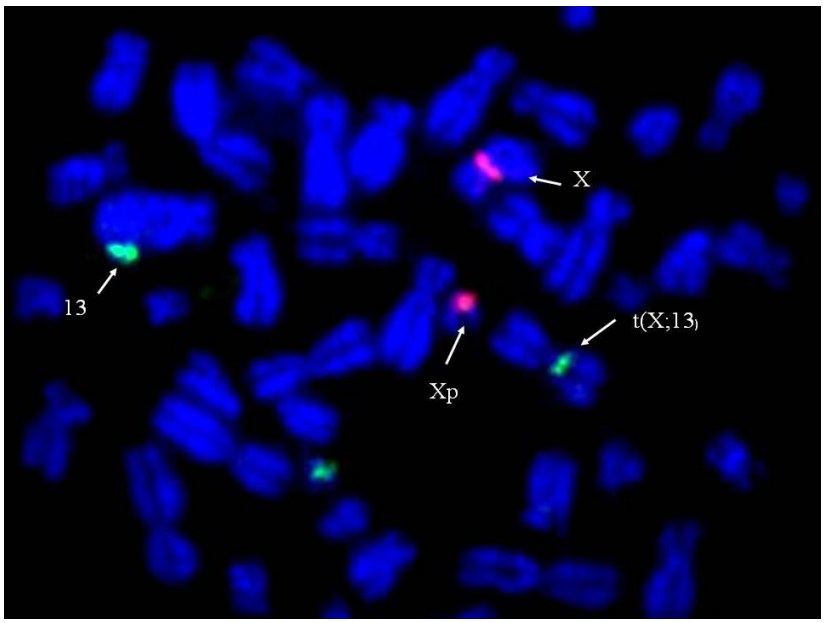


Рис. 71. Гибридизация *in situ* с центромероспецифичными флуоресцентными зондами на хромосомы Х (красные сигналы) и 13/21 (зеленые сигналы).

Waters J.J. с соавторами (2001) представили ретроспективный обзор 104 случаев и провели анализ фенотипических эффектов сбалансированных

транслокаций типа Х - аутосома: множественные врожденные пороки развития и/или задержка развития были у 42% пациенток, дисфункция гонад – у 35%, фенотипически нормальные женщины с повторяющимися выкидышами составили 15%, явные Х-сцепленные синдромы установлены в 8% случаев (Waters J.J. et al., 2001).

Транслокации между аутосомой и Х-хромосомой, аналогичные обнаруженной у пробанда, чаще всего являются мутацией *de novo* (Waters J.J. et al., 2001). Родители пробанда отказались от обследования, поэтому не представилось возможным определить их кариотип и решить вопрос о родительском происхождении исследуемой аберрации. Фенотип носительниц сбалансированной транслокации «Х - аутосома» определяется преимущественно двумя факторами: расположением точек разрыва на 13 хромосоме и функциональным статусом деривата, который зависит от участка Х-хромосомы, вовлеченного в перестройку и определяющего статус метилирования перестроенной хромосомы. Комбинация эффектов перечисленных факторов обусловливает разнообразные клинические состояния, которые могут быть разделены на несколько категорий (Schmidt M., Du Sart D., 1992).

1. Перестроенная хромосома активна во всех клетках, и точка разрыва не повреждает каких-либо функциональных участков генов. Носители таких перестроек являются асимптоматичными или проявляют отдельные признаки дисгенезии гонад (Schmidt M., Du Sart D., 1992; Schinzel A., 2001; Jiao X. et al., 2012). Такой фенотип является преобладающим среди носителей транслокаций «Х - аутосома» (30-50%).
2. Дериват активен во всех клетках, однако одна или обе точки разрыва повреждают кодирующие или регуляторные последовательности генов. Эта категория пациентов отличается от предыдущей тем, что в клинической картине носителей транслокации наблюдаются черты, характерные для моногенной патологии.
3. Транслокационный вариант «Х - аутосома» подвержен инактивации в части клеток организма. Такая ситуация встречается в 23% случаев

носительства сбалансированной транслокации «Х - аутосома» (Schmidt M., Du Sart D., 1992). Множественные врожденные пороки и умственная отсталость у носителей сбалансированных транслокаций «Х - аутосома» могут возникать в случае инактивации перестроенной Х-хромосомы с участком присоединенного к ней аутосомного материала. Такое событие приводит к распространению инактивации на вовлеченный в перестройку аутосомный сегмент, что приводит к его «выключению», то есть имеет место функциональная делеция данного участка. Фенотип носителей транслокации в таких случаях будет соответствовать фенотипу носителей делеции данного аутосомного локуса.

Фенотип пациентки М. соответствует клиническому описанию пациентов с частичной моносомией 13 (табл. 31). Однако, в отличие от клинических признаков, характерных для моносомии 13 и описанных в литературе, у пробанда дополнительно выявлено отсутствие части левой теменной кости.

Кроме того, у пациентки М. были отмечены расщелина твердого неба и эпилепсия, обнаруживаемые также у носителей несбалансированных транслокаций с вовлечением хромосомы 13 (13q12-qter) (Schinzel A., 2001).

Учитывая эти обстоятельства, после проведения цитогенетического исследования необходимо было исключить наличие несбалансированной транслокации, которая, возможно, не могла быть обнаружена из-за своего небольшого размера, однако могла привести к повреждению или утрате генов, как Х-хромосомы, так и вовлеченной в перестройку аутосомы (хромосомы 13).

Данные молекулярно-цитогенетического исследования показали сохранность прицентромерных районов хромосом, вовлеченных в перестройку (рис. 71). Таким образом, совокупность клинических наблюдений и результатов молекулярно-цитогенетического исследования позволили предположить, что у нашей пациентки вследствие инактивации перестроенной хромосомы t(X;13) произошла функциональная делеция участка хромосомы 13.

Таблица 31

Сравнительный анализ фенотипических особенностей при моносомии 13q и у пробанда с перестройкой 46,X,t(X;13)(Xpter→Xq11?::13p12→13pter; Xqter→Xq11::13p12→13qter)

Признаки, характерные для моносомии 13q (Grouchy J., 1984; Schmidt M., Du Sart D., 1992)	Признаки, зарегистрированные у пробанда (собственное наблюдение)
Основные клинические признаки	
Микроцефалия	+
Плоская широкая выступающая переносица (греческий профиль)	+
Крупные резцы (заячьи)	+
Короткий фильтр, открывающий верхние резцы	+
Агенезия лучевой кости	-
Умственная отсталость	+
Сопутствующие клинические признаки	
Лицевые дисморфии	
Гипертелоризм	+
Асимметрия лица	+
Асимметрия глазных щелей	+
Эпикант	+
Птоз век	+
Микрофтальмия	-
Колобома радужки, сетчатки	-
Плоское небо	-
Расщелина твердого неба	+
Микрогнатия	+
Аномалии развития скелета	
Короткая шея	+
Поясничная, крестцовая агенезия	-
Множественные ребра	-
Гипоплазия, агенезия большого пальца	-
Синдактилия	-
Полидактилия	-
Контрактура левого локтевого сустава	+
Отсутствие части левой теменной кости	+
Пороки развития внутренних органов	
Крипторхизм	-
Гипоспадия	-
Атрезия ануса	-
Врожденные пороки сердца	-
Гипоплазия почек	-
Пороки развития центральной нервной системы	
Анэнцефалия	-
Голопрозенцефалия	-
Агенезия мозолистого тела	-
Гипоплазия коры правого полушария головного мозга	+
Аринэнцефалия	-
Задержка физического и нервно-психического развития	+
Эпилепсия	+

При инактивации перестроенной Х-хромосомы также может не инактивироваться ее отдельный сегмент(ы), что приведет к функциональной дисомии этого участка с соответствующим фенотипическим проявлением (Schmidt M., Du Sart D., 1992). Случаи манифестации Х-сцепленных синдромов описаны в литературе при сбалансированных транслокациях Х и хромосомы 3 (Hodgson S.V. et al., 1986) – синдром Лоу, хромосом Х и 9 (Zori R.T. et al., 1993) - синдром Нагера. L.S.Correa-Cerro с соавторами описан случай гипомеланоза Ито у пациентки с t(X;13)(q10;q10) как результат функциональной дисомии Xp (Correa-Cerro L.S. et al., 1997). Болезнь Менкеса - Х-сцепленное нарушение обмена меди - диагностирована у девочки, имеющей сбалансированную транслокацию 46,X,t(X;13)(q13.3;q14.3) (Abusaad I. et al., 1999). Авторы отмечают, что точки разрыва на Х-хромосоме и 13 хромосоме совпадают с локусами, ответственными за проявление болезней Менкеса и Вильсона-Коновалова, соответственно. В настоящем исследовании Х-сцепленных заболеваний у пациентки М. не выявлено.

На основании современных представлений об инактивации Х-хромосомы у женщин (Minks J. et al., 2008), можно предположить, что распространение метилирования на транслоцированную хромосому 13 в части клеток пациентки функционально соответствует мозаичному варианту полной или частичной моносомии 13. С другой стороны, наличие отдельного короткого плеча Х-хромосомы с интактной центромерой, обнаруженного у пациентки М., может внести свой вклад в клиническую картину через функциональную дисомию локализованных в нем генов. В данном случае будет иметь место мозаичный вариант нарушения механизма дозовой компенсации по отношению к генам короткого плеча Х-хромосомы. К сожалению, пациентка М. оказалась недоступной для проведения анализа статуса инактивации Х-хромосомы, что не позволило осуществить проверку высказанной гипотезы.

В заключение нужно отметить, что каждый случай множественных ВПР интересен с точки зрения установления механизма хромосомных нарушений, в том числе на микроскопическом уровне. Учитывая редкость некоторых вариантов

хромосомных нарушений, сведения о новых случаях их носительства заслуживают особого рассмотрения. Значительная часть множественных ВПР, нарушений полового развития, отклонений умственного развития, эндокринных и гематологических заболеваний у человека связана с изменением числа или структуры хромосом. При проведении стандартного цитогенетического анализа диагностируются хромосомные аберрации (структурные, числовые), тогда как микроструктурные нарушения хромосом в большинстве случаев остаются неустановленными. Поиск и выявление микроструктурных хромосомных перестроек с помощью высокоразрешающих методов хромосомного анализа позволяют уточнить этиологию каждого конкретного случая и способствуют решению вопросов о причинах клинического полиморфизма и генетической гетерогенности ряда наследственных синдромов и множественных ВПР. Молекулярно-цитогенетические методы являются перспективными для диагностики такого типа хромосомных нарушений (Speicher M.R, Carter N.P., 2005; Dimitrov B.I. et al., 2010; Balikova I. et al., 2011; Jaillard S. et al., 2011; Quelin C. et al., 2012).

Кроме того, точный диагноз позволит скорректировать тактику ведения пациента и дать прогноз течения заболевания, провести проспективное медико-генетическое консультирование в семье, из числа родственников пробанда формировать группы риска для обследования и последующего наблюдения.

5.2. Оптимизация оказания медико-генетической помощи пациентам с врожденными пороками развития и система мероприятий, направленных на снижение их распространения

Ранняя диагностика врожденной и наследственной патологии в детском возрасте важна, однако это не всегда представляется возможным. Сопоставление диагнозов, указанных в направлении детей на госпитализацию в генетическую клинику МНИИ педиатрии и детской хирургии Минздрава России и

окончательных диагнозов после проведенного обследования, показало, что изменение диагноза наблюдалась в 65-70% случаев (Новиков П.В., 2004; 2006; 2008). Наибольшие трудности вызывала диагностика наследственных болезней и синдромов среди недифференцированных форм патологии, связанных с задержкой нервно-психического развития, отклонений физического развития и множественных пороков развития.

Отсутствие единого подхода к наблюдению этой категории пациентов, недостаточное обследование и неточный диагноз в ряде случаев ведут к появлению повторных случаев патологии в семье. Врожденная патология является одной из основных причин детской инвалидности (Стародубов В.И., Суханова Л.П., 2012) и наряду со значительными экономическими затратами государства, лечение и реабилитация детей с врожденными пороками развития является для семьи тяжелым материальным, психологическим и социальным бременем.

Пациенты с врожденными пороками развития – это группа больных, требующая долговременного наблюдения специалистами различного профиля с целью установления/уточнения диагноза, и проведения в дальнейшем лечебных, реабилитационных мероприятий. Нужно сказать, что подавляющее большинство врожденных и наследственных болезней проявляется в детском возрасте, поэтому педиатрии отводится важная роль в выявлении этой патологии (Вельтищев Ю.Е., Новиков П.В., 2007). Своевременная диагностика и диспансеризация пациентов с врожденной патологией и наследственными синдромами в различных возрастных группах является актуальной проблемой, стоящей на стыке современной медицинской генетики и педиатрии.

Как было показано на примере клинических наблюдений, приведенных в настоящей работе, формирование клинических признаков ряда синдромов происходит постепенно, в течение нескольких лет жизни ребенка. Не всегда новые проявления моногенного синдрома или заболевания оцениваются комплексно. Часто симптомы одного синдрома или заболевания представляют собой набор отдельных диагнозов, с которыми ребенок наблюдается и проходит

лечение у разных специалистов. Чем позже манифестирует заболевание и в более старшем возрасте формируются его симптомы, тем с большей вероятностью врач их оценивает как приобретенные, не имеющие врожденного или наследственного характера. Эта проблема обсуждалась в настоящей работе при описании клинических случаев эпидермального невуса и синдрома Вильямса-Бойрена, и очевидным является взаимодействие врачей разных специальностей в рамках междисциплинарного подхода в диагностике наследственной патологии.

С этой точки зрения важность оптимизации оказания медико-генетической помощи и создания системы динамического наблюдения таких больных не вызывает сомнения и на ключевом месте в схеме оказания специализированной помощи пациентам с ВПР должен быть врач-генетик. На основании результатов, полученных в ходе настоящего исследования, составлен алгоритм диспансерного наблюдения пациентов с врожденными пороками развития (рис. 72).

Регистрация ВПР в рамках эпидемиологического мониторинга и пополнение базы данных регистра ВПР дает возможность формировать группы больных с ВПР для направления в специализированное учреждение (генетическая клиника) к врачу-генетику. Проведение медико-генетического консультирования, назначение специальных методов обследования (амбулаторно или в условиях стационара) позволяет поставить точный диагноз.Согласно установленному диагнозу выделяются несколько групп пациентов с ВПР:

- хромосомные нарушения;

- моногенные синдромы;

- врожденные пороки развития, возникшие в результате тератогенного воздействия на плод во время беременности матери:

- врожденные пороки развития неуточненной этиологии.

Как уже говорилось выше, манифестация наследственных синдромов, синдромов множественных ВПР может происходить на протяжении как первых месяцев жизни ребенка, так и в течение нескольких лет. Поэтому важна организация динамического наблюдения за этими группами пациентов. Общая схема этого процесса включает несколько этапов (рис. 72).

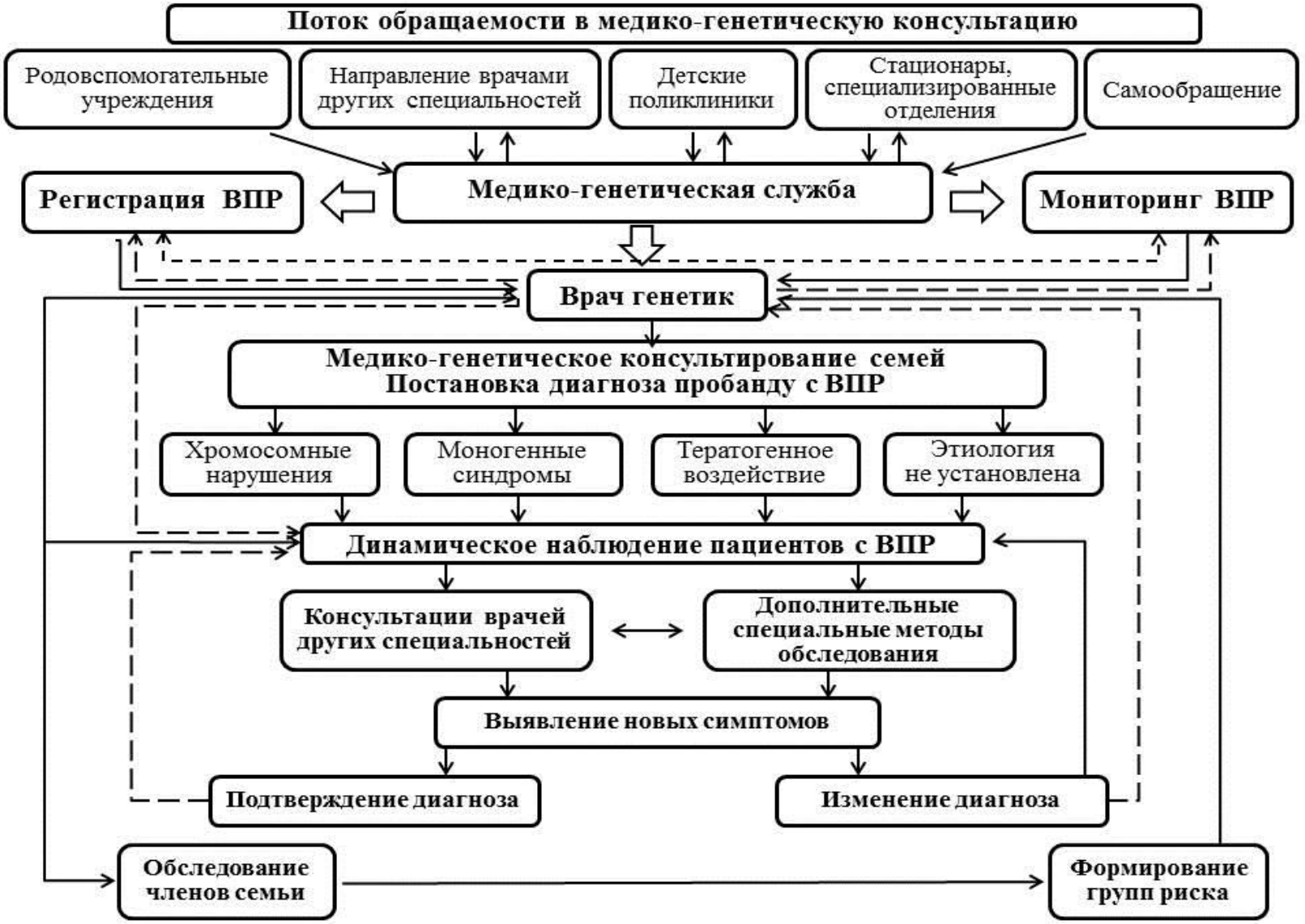


Рис. 72. Алгоритм диспансерного наблюдения пациентов с врожденными пороками развития (пунктирной линией обозначены повторяющиеся обращения в зависимости от потребности при обследовании).

Посещение врача-генетика с целью осмотра и возможного выявления новых симптомов (один раз в 3-6 месяцев). Чем младше ребенок, тем чаще нужно проводить его объективный осмотр.

По критериям групп здоровья, предложенных С.М. Громбахом (1981), дети с наследственными заболеваниями и врожденной патологией относятся к третьей группе здоровья, наряду с хроническими заболеваниями в состоянии компенсации. Педиатры рекомендуют наблюдать эту группу пациентов с частотой один раз в 3-6 месяцев (Черток Т.Я., 1987). На основании новых данных, полученных при осмотре ребенка, могут быть назначены дополнительные специальные методы обследования, либо консультации других врачей-специалистов. По мере наблюдения в зависимости от течения заболевания и формирования его клинического фенотипа может возникнуть необходимость дополнительной коррекции диагностических мероприятий и схемы наблюдения пациента.

Немаловажное значение в системе оказания помощи пациентам с ВПР имеет ее семейная направленность. Обследование членов семей, формирование групп риска и их наблюдение являются мероприятиями первичной профилактики врожденной патологии. Проспективное медико-генетическое консультирование, проведение пренатальной диагностики назначается в случаях, когда есть соответствующие показания.

Следует отметить, что при проведении эпидемиологического мониторинга ВПР на территории Томской области в рамках настоящего исследования регистрировались ВПР, выявленные у плодов пренатально, и эти беременности были прерваны по медицинским показаниям. Семьям, в которых были выявлены ВПР у плода пренатально, в обязательном порядке должно быть назначено медико-генетическое консультирование, при показаниях - специальные методы диагностики для установления диагноза с последующим отнесением семьи к одной из четырех категорий пациентов (рис. 72). В дальнейшем проводится проспективное медико-генетическое консультирование, при планировании в дальнейшем деторождения и наступления беременности может быть

рекомендовано наблюдение с проведением пренатальной диагностики, возможно - преимплантационной диагностики.

Результатом оптимизации системы наблюдения за пациентами с ВПР является снижение показателей детской смертности и инвалидности.

Немаловажным фактором в своевременной диагностике генетической патологии является взаимодействие врачей всех специальностей. При организации медицинской помощи семьям, в которых есть пациенты с врожденными пороками развития, важность междисциплинарного подхода отмечена другими исследователями (Короленкова М.В., 2008; Lin A.E. et al., 2009).

В настоящее время разработаны и утверждены Федеральные медицинские стандарты и протоколы по диагностике и лечению наследственных заболеваний: фенилкетонурии, болезни кленового сиропа, метилмалоновой ацидурии, глутаровой ацидурии тип I, галактоземии, болезни Нимана-Пика тип С, мукополисахаридозов I, II, VI типов, Х-сцепленной лейкодистрофии. Для оптимизации специализированной медицинской помощи пациентам с врожденными пороками развития нужны подобные стандарты. Специалистами предлагаются алгоритмы реабилитации детей с определенными формами пороков развития, например, расщелинами губы и неба (Короленкова М.В., 2008). Алгоритм диспансерного наблюдения, созданный на основе результатов настоящего исследования, является общей схемой, в которую, в зависимости от региональных особенностей распространенности и структуры врожденных пороков развития, могут вноситься дополнения и изменения.

Одной из задач проведения генетико-эпидемиологических исследований в рамках настоящей работы являлась разработка научно-обоснованной системы мероприятий, направленных на снижение частоты врожденных пороков развития в популяции. Система (греч. «составленное из частей», «соединение» от «соединяю») – это объективное единство закономерно связанных друг с другом предметов, явлений, а также знаний о природе и обществе (Большая Советская Энциклопедия). Система характеризуется наличием множества элементов, связей

между ними и целостным характером изучаемого процесса. В научно-исследовательском понимании система представляет собой общую методологию исследования процессов и явлений областей человеческих знаний.

Проведение настоящей работы позволило проанализировать не только распространение ВПР в нескольких регионах Западной Сибири в определенный период времени, но и проследить динамику частоты пороков развития как во временном, так и в онтогенетическом аспектах. Кроме того, рассмотрена частота ВПР с учетом пороков развития, диагностированных у плодов в пренатальном периоде и оценено коррегирующее влияние мероприятий пренатальной диагностики на показатели частоты определенных нозологических форм ВПР у новорожденных детей. Предложен алгоритм диспансерного наблюдения пациентов с ВПР и членов их семей. На основании полученных данных разработана система мероприятий, направленных на снижение частоты врожденных пороков развития (рис. 73).

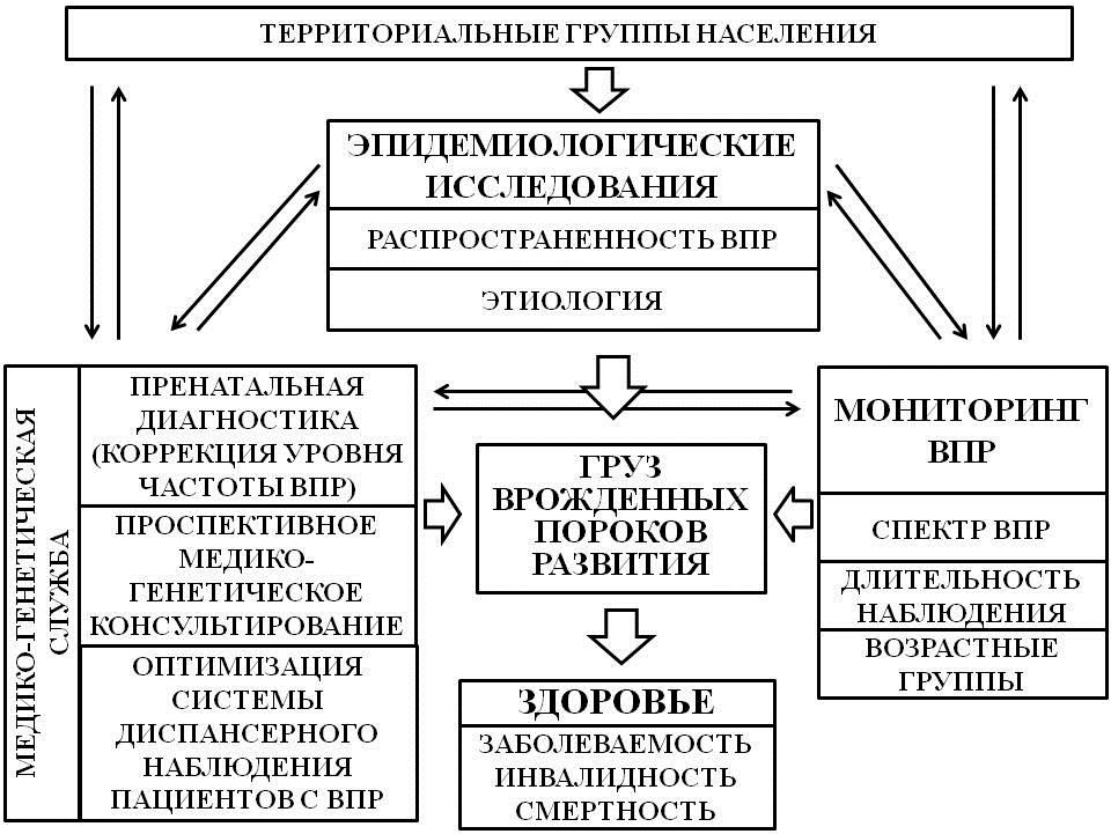


Рис. 73. Система мероприятий, направленных на снижение частоты врожденных пороков развития.

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. В связи с этим для оценки распространения пороков развития, которые максимально приближены к реальным показателям, необходимо проведение эпидемиологических исследований, направленных на установление частоты ВПР. Для этого важно учитывать все ВПР: выявленные в пренатальный период и элиминированные вследствие прерывания беременности; все пороки развития, зарегистрированные у новорожденных, а также все ВПР, выявленные 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 порока развития и постановки диагноза, установления генетических причин ВПР с целью разработки тактики ведения семьи.

Кроме того, чтобы оценить динамику ВПР в течение определенного возрастного периода, важно учитывать и изменения тех факторов, которые потенциально могли бы оказать влияние на частоту пороков развития.

Целью разработки системы и основным критерием эффективности предложенной модели является уменьшение показателей частоты ВПР у детей. Систематическая работа в этом направлении и реализация перечисленных мероприятий может внести существенный вклад в понижение показателей заболеваемости вследствие врожденных пороков развития, инвалидности, смертности.

Проведение эпидемиологических исследований в разных территориальных группах для оценки распространенности и изучения этиологии ВПР, мониторинга пороков развития с регистрацией более широкого спектра пороков развития 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.

Мероприятия пренатальной диагностики оказывают определенное влияние на показатель частоты пороков развития у новорожденных, для некоторых форм ВПР это влияние является достаточно существенным (пороки развития ЦНС, синдром Дауна). Оптимизация диспансерного наблюдения пациентов с ВПР, а также проведение проспективного медико-генетического консультирования также имеет значение в профилактике врожденной патологии, однако количественно оценить этот вклад не представляется возможным. Уменьшение частоты врожденных пороков развития вследствие последовательной реализации вышеописанных мероприятий окажет влияние на уровень здоровья населения, которое характеризуют, в том числе, показатели заболеваемости вследствие врожденных аномалий, детской инвалидности, смертности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящее генетико-эпидемиологическое исследование проводилось на основе характеристики частоты, спектра, динамики врожденных пороков развития в сибирских популяциях с целью разработки системы мероприятий, направленных на уменьшение распространения врожденных пороков развития, как части генетического груза популяции.

Для последовательного решения задач исследования были проанализированы данные о частоте врожденных пороков развития среди новорожденных у населения трех регионов Сибири: Томской области, Республики Хакасия и Республики Алтай с 1986 по 2001 год: период наблюдения составил 16 лет, проведен анализ 154903 рождений. Основой для изучения зависимости оценок частоты ВПР от подхода к их регистрации, периода наблюдения, возраста обследованных групп послужили сведения о ВПР у новорожденных детей Томской области за 33-летний период (1979-2011 г.г.). Эффективность генетико-профилактических мероприятий была оценена за 13-летний период (1999-2011 г.г.) на основании данных мониторинга ВПР в Томской области в нескольких когортах: у новорожденных, плодов с ВПР, которые были диагностированы пренатально и элиминированы вследствие прерывания беременности, и в общей группе, объединяющей новорожденных и плоды с ВПР. В настоящей работе распространение ВПР проанализировано на разных уровнях: на уровне систем органов и на уровне конкретных форм пороков развития. Так, регистрировались полный спектр ВПР и группа пороков развития обязательного учета (21 форма) согласно требованиям эпидемиологического мониторинга ВПР.

Особенность проведенного исследования заключается в том, что впервые на основе эпидемиологических данных о врожденных пороках развития за 16-летний период в трех сибирских регионах определены их структура, показатели частоты у новорожденных детей и проведен их сравнительный анализ. Структура ВПР в обследованных группах сибирских регионов неодинакова, что согласуется с данными, полученными другими исследователями (Демикова Н.С., 2005; Амелина

С.С., 2006; Антонов О.В., 2006; Овсова О.В., 2007; Верзилина И.Н. с соавт., 2007; Минина В.И., 2008; Жученко Л.А. с соавт., 2008; Кузнецова В.Н., 2011; Демикова Н.С., Кобринский Б.А., 2011). Исключение составляет группа пороков развития костно-мышечной системы, которая занимает первое место в структуре пороков развития во всех трех популяциях. Вклад этих ВПР в общий показатель частоты варьирует от 25,06% (г. Томск, Томская область) до 31,23% (г. Горно-Алтайск, Республика Алтай). Подобные данные о значительном вкладе пороков развития костно-мышечной системы в общую частоту ВПР получены в ряде исследований, проведенных в разных территориальных группах населения (Пишак В.П., Ризничук М.А., 2011; Чухраева И.Ю., 2011).

Отличия по частотам ВПР в обследованных группах, проживающих на разных территориях Западной Сибири, установлены на уровне систем органов (полный спектр ВПР), и на уровне определенных нозологических форм (21 форма ВПР). При сравнительном анализе показателей частоты ВПР у новорожденных детей в изученных этно-территориальных группах показана выраженная дифференциация как полного спектра ВПР, так и пороков развития обязательного учета. Примечательно, что степень выявленных отличий между обследованными территориальными группами населения, которая оценивалась посредством расстояний Махаланобиса (Ефимов В.М., Ковалева В.Ю., 2008), по частотам полного спектра ВПР является более существенной и неравномерной. Так, по частоте полного спектра ВПР г. Абакан (Республика Хакасия) значительно отличается от городов Томск (Томская область) и Горно-Алтайск (Республика Алтай) и эти различия в два раза превышают таковые между Томском (Томская область) и Горно-Алтайском (Республика Алтай). В то же время по частоте пороков развития обязательного учета все три популяции различаются друг от друга в равной степени.

Неодинаковым является и вклад разных групп пороков развития и отдельных их форм в величину общего показателя частоты ВПР у новорожденных детей изученных регионов Сибири. Максимальный вклад в различия по частоте полного спектра ВПР между исследованными популяциями вносят пороки развития

половых органов, мочевой системы, кожи и придатков. Из пороков развития обязательного учета наибольший вклад в установленные отличия частоты между изученными этно-территориальными группами внесли следующие нозологические формы: расщелина губы с или без расщелины неба, гипоспадия, диафрагмальная грыжа и микротия (анотия). Одним из интересных результатов настоящего исследования является тот факт, что показатель частоты микротии (анотии) у новорожденных детей г. Горно-Алтайска (Республика Алтай) превышает таковые в городах Томск (Томская область) и Абакан (Республика Хакасия) - 0,366, 0,094 и 0,072‰, соответственно ($p<0,05$). На основании результатов настоящей работы и данных других медико-генетических исследований населения Республики Алтай (Крикунова Н.И. с соавт., 2004; Тадинова В.Н., 2005) можно предположить, что причиной выявленных различий в частоте микротии (анотии), вероятнее всего, является этническая принадлежность. Подобные сведения по различиям частоты микротии (анотии) у представителей разных этнических групп в Америке, Северной Европе и Азии представлены в научных публикациях (Canfield M.A. et al., 2009; Luquetti D.V. et al., 2011).

На распространенность ВПР в популяции оказывают влияние множество факторов. В настоящем исследовании впервые проведен комплексный анализ динамики ВПР у новорожденных детей Томской области за достаточно длительный период (1979-1998 г.г. и 1999-2011 г.г.) и оценено воздействие на частоту пороков развития в изучаемых когортах некоторых из этих факторов: временного периода наблюдения, подходов к регистрации ВПР, возраста обследуемых групп.

Существенным обстоятельством, оказывающим значительное влияние на величину оценки частоты некоторых форм ВПР в разные временные периоды, является внедрение новых технологий и методов диагностики врожденной патологии. Улучшение диагностики вследствие применения в учреждениях здравоохранения более совершенных методов, и, как следствие, выявляемости ВПР в более раннем возрасте, приводит к увеличению частоты регистрации

пороков развития сердечно-сосудистой системы и агенезии и дисгенезии почек (из группы пороков развития строгого учета). Результаты настоящего исследования соотносятся с данными научных публикаций, которые показывают, что развитие методов диагностики ВПР, в частности, сердечно-сосудистой системы является причиной увеличения регистрации пороков развития (Wren C. et al., 2000; Marelli A.J. et al., 2007; Van der Linde D. et al., 2011).

Показано, что частота ВПР в значительной степени зависит от того, в каких возрастных когортах проводится наблюдение. В настоящем исследовании в качестве модели была использована группа пороков развития сердечно-сосудистой системы. Выявлено, что частота ВПС у новорожденных составила 6,53‰, у детей в возрасте 1 год - 9,21‰. Установлено, что увеличение общего показателя ВПС у детей 1 года происходит, в основном, за счет двух форм: дефектов межжелудочковой (r=0,78) и межпредсердной перегородок (r=0,97). Результаты, полученные в настоящем исследовании, укладываются в общую картину распространенности и динамики пороков развития ССС по регионам России и странам мира (Grech V. et al., 1999; Guitti J.C.S., 2000; Wren C. et al., 2000; Begi H. et al., 2003; Cymbron T. et al., 2006; Антонов О.В., 2007; Жученко Л.А. с соавт., 2008; Schwedler G. et al., 2011; Agadoorappa P. et al., 2011; Dolk H., et al., 2011; Van der Linde D. et al., 2011; Тильтаева Л.А. с соавт., 2012). Оценка частоты пороков развития в разных возрастных группах необходима и важна, так как дает возможность получить сведения, которые позволяют планировать объем медицинской помощи пациентам.

Немаловажным фактором, который обуславливает оценку частоты, и, соответственно, динамику частоты ВПР, является изменение подхода к регистрации врожденных аномалий развития. Повышение интереса к проблеме врожденной патологии, обязательность учета пороков развития и ответственность за выполнение требований мониторинга ВПР в учреждениях здравоохранения в значительной мере обусловлено 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»). Обязательный учет 21 формы ВПР у новорожденных детей в регионах Российской Федерации проводится с 1999 года в и с этого времени улучшилась регистрация других пороков развития, не относящихся к группе мониторируемых ВПР (пороки кожи и ее придатков, пороки лица и шеи и костно-мышечной системы, пороки мочевой системы). Частота этих форм ВПР у новорожденных увеличивается с 1979 по 1999 год и снижается в последующий период (1999-2011 г.г.). Такое изменение частоты является, скорее всего, следствием эффекта синдрома «внимания» медицинских работников к выявлению врожденной патологии (Кобринский Б.А., Демикова Н.С., 2001, 2005) и результатом проведения осмотров новорожденных детей специалистами (Чухраева И.Ю., 2011).

При проведении сравнительного анализа динамики ВПР у новорожденных г. Томска в течение двух временных отрезков наблюдения (первый период - 1979-1998 г.г. и второй период - 1999-2011 г.г.) установлено, что динамика частоты ВПР (как полного спектра, так и группы пороков развития обязательного учета) имеет разнонаправленные тенденции, однако для существенной их части обнаруженные изменения в значительной мере определяются мероприятиями пренатальной диагностики. Эта группа включает пороки развития ЦНС – анэнцефалию, спинномозговую грыжу, энцефалоцеле; пороки последа – гастрошизис; редукционные пороки конечностей; синдром Дауна; множественные ВПР. Данные настоящего исследования позволили показать, что наблюдение в разные периоды времени, применение современных методов диагностики, возраст изучаемых когорт, подход к регистрации пороков развития, мероприятия пренатальной диагностики вносят определенный вклад в оценку частоты ВПР у новорожденных детей. Учитывать все эти факторы необходимо для получения объективных данных, сравнительного анализа и сопоставления с результатами исследований, проводимых в других территориальных группах населения.

Особое место в настоящей работе занимают результаты изучения эффективности мероприятий пренатальной диагностики, которая вносит

существенную корректировку в показатели частоты ВПР у новорожденных детей. Включение данных о врожденных пороках развития у плодов, выявляемых в период внутриутробного развития, в оценку распространенности ВПР, в настоящем исследовании позволило установить как величину этой коррекции, так и ее структуру. Установлено, что на протяжении 13-летнего периода (1999-2011 г.г.) у новорожденных детей в Томской области суммарная частота 21 формы ВПР (r=-0,94) уменьшается, и основной вклад в это снижение вносят: спинномозговая грыжа (r=-0,60), транспозиция крупных сосудов (r=-0,67), диафрагмальная грыжа (r=-0,74), гастрошизис (r=-0,58), синдром Дауна (r=-0,73) и множественные ВПР (r=-0,63). В то же время в другой изученной группе - у плодов с ВПР, которые были диагностированы в пренатальном периоде и элиминированы вследствие прерывания беременности - показано увеличение частоты гипоплазии левого сердца (r=0,68) и синдрома Дауна (r=0,62). Результаты по динамике синдрома Дауна и гипоплазии левого сердца, полученные в настоящем исследовании, согласуются с данными, полученными при исследовании распространенности ВПР в Чешской Республике (1994-2009 г.г.) (Šípek A. et al., 2013).

В группе плодов с ВПР (диагностированных в пренатальном периоде и элиминированых вследствие прерывания беременности) установлены разнонаправленные изменения частоты анэнцефалии и энцефалоцеле на протяжении анализируемого периода, что, в конечном счете, приводит к изменению спектра в группе пороков развития ЦНС на популяционном уровне. Наряду с уменьшением частоты анэнцефалии (r=-0,71) в этой группе наблюдается устойчивая тенденция к повышению частоты энцефалоцеле (r=0,51). Нужно отметить, что у новорожденных детей частота энцефалоцеле в изучаемый период находится на одном уровне, а анэнцефалия не регистрируется у новорожденных с 2003 года. Это обстоятельство является результатом пренатальной диагностики: значительная часть случаев пороков развития ЦНС диагностируется у плода в пренатальном периоде и, как правило, беременность таким плодом не пролонгируется. Не исключено, что снижение частоты этих ВПР в группе плодов с ВПР стало результатом первичной профилактики - приемом фолиевой кислоты

женщинами, планирующими беременность и беременными женщинами в течение первого триместра. Многочисленные данные научных публикаций о результатах применения фолиевой кислоты разноречивы: наблюдается как уменьшение частоты дефектов нервной трубки (Cortés F. et al., 2012; Szabó N. et al., 2013), так и отсутствие изменений в распространенности пороков развития ЦНС (Richard-Tremblay A.A. et al., 2013; Kondo A. et al., 2013).

Настоящее исследование позволило впервые получить данные о частоте ВПР в трех когортах (у новорожденных детей, у плодов с ВПР, которые были диагностированы в пренатальном периоде и элиминированы вследствие прерывания беременности, и в общей группе, объединяющей новорожденных и плоды с ВПР). Установлено, что на протяжении 13-летнего периода (1999-2011 г.г.) в Томской области эффективность пренатальной диагностики увеличивается: показатель эффективности пренатального выявления пороков развития из группы обязательного учета вырос с 5,4% в 1999 году до 61,4% в 2011 году; в 2009, 2010 и 2011 годах в пренатальный период были диагностированы 50,7%, 51,7% и 61,4% пороков развития, соответственно. Таким образом, проведение пренатальной диагностики в Томской области позволило уменьшить в два раза частоту указанных ВПР у новорожденных. Эта информация крайне необходима для анализа эпидемиологических данных при мониторировании ВПР, она дает возможность не только контролировать уровень частоты пороков развития, но и в определенной степени управлять ситуацией распространения ВПР посредством их коррекции на пренатальном уровне.

Отдельно нужно сказать об особенностях динамики частоты синдрома Дауна в Томской области: общая частота синдрома (в группе, объединяющей новорожденных и плоды с ВПР) на протяжении анализируемого периода остается на одном уровне, при этом у новорожденных частота этой патологии снижается, а среди плодов с ВПР – увеличивается. Уменьшение частоты синдрома Дауна у новорожденных является, в том числе, и результатом проведения мероприятий вторичной профилактики ВПР - выполнение пилотного проекта по пренатальной (дородовой) диагностике нарушений развития плода (Nazarenko L.P. et al., 2012).

Так, в 2011 году, через год после начала пилотного проекта, отмечена самая низкая за весь наблюдаемый период частота синдрома Дауна у новорожденных (0,29‰), а показатель частоты синдрома среди плодов с ВПР (0,37‰) превышает таковой среди новорожденных. Аналогичное соотношение между частотой у новорожденных и частотой у плодов с ВПР (выявленных в пренатальном периоде с последующим прерыванием этой беременности) установлено для множественных ВПР.

Следует отметить также особенности динамики в изученных когортах порока развития ЦНС - врожденной гидроцефалии. Эффективность пренатального выявления этого порока развития не превышает 57%, и на протяжении анализируемого периода значимых изменений в динамике частоты этого порока развития ЦНС не установлено во всех исследуемых когортах. Однако корреляция между частотой врожденной гидроцефалии у новорожденных и ее частотой среди плодов с ВПР (выявленных в пренатальном периоде с последующим прерыванием этой беременности) является положительной и установленная зависимость - статистически значимой (r=0,6). Выявленная зависимость может указывать на то, что имеет место улучшение диагностики врожденной гидроцефалии в более раннем периоде онтогенеза и, таким образом, отмечается смещение сроков диагностики. Нельзя также исключить, что наблюдается истинное увеличение распространенности этого порока развития.

В настоящем исследовании в течение 1999-2011 г.г. зафиксировано изменение динамики ряда форм ВПР из группы пороков развития обязательного учета. Показано уменьшение частоты некоторых форм пороков развития, как у новорожденных, так и в общей группе новорожденных и плодов с ВПР (анэнцефалия, спинномозговая грыжа, транспозиция крупных сосудов, расщелина губы с или без расщелины неба, редукционные пороки конечностей, диафрагмальная грыжа, гастрошизис, множественные ВПР). Напротив, частота синдрома Дауна и агенезии и дисгенезии почек в общей группе новорожденных и плодов с ВПР в течение 13-летнего периода не изменяется, оставаясь на одном уровне, однако мероприятия пренатальной диагностики позволили значительно

снизить их частоту у новорожденных. Результаты, полученные при выполнении этого исследования согласуются с данными регистров врожденных аномалий в России и других странах мира (Панкова Е.Е., 2009; Campaña H. et al., 2010; Kurinczuk J.J. et al., 2010; Boyd P.A. et al., 2011), но на некоторых территориях Российской Федерации отмечается низкая эффективность пренатальной диагностики пороков развития – 25,2 % (Гостева Е.О., 2013).

В настоящей работе показано, что мероприятия пренатальной диагностики снижают частоту ряда ВПР у новорожденных и уменьшают величину генетического груза ВПР в популяции, тем самым вносят вклад в уменьшение показателей детской заболеваемости, инвалидности и детской смертности. Не вызывает сомнения тот факт, что при проведении генетико-профилактических мероприятий ВПР и повышении эффективности работы этой системы возможно значительное снижение частоты пороков развития среди новорожденных.

Одним из основных результатов настоящей работы является то, что наряду с эпидемиологическим изучением ВПР проведен анализ и частных случаев – с точки зрения этиологии охарактеризована группа пороков развития челюстно-лицевой области. Показано, что однородная, согласно Международной классификации болезней 10 выпуска, группа ВПР при применении классификации, основанной на этиологическом принципе (Wellesley D. et al., 2005), характеризуется значительной гетерогенностью, не только с клинической точки зрения, но и с точки зрения этиологии. В соответствии с указанной классификацией, которая позволила сгруппировать ВПР в соответствии с общностью причинного фактора, все пациенты после медико-генетического обследования были распределены по 6 категориям. Установлено, что для пороков развития челюстно-лицевой области свойственна значительная гетерогенность в отношении этиологического фактора. Так, в группе детей с расщелинами губы (с или без расщелины неба) и расщелинами неба в 24% случаев был уточнен диагноз и у 8% пациентов установлена генетическая причина формирования порока развития. Нужно отметить, что все хромосомные аберрации у больных с пороками развития челюстно-лицевой области были диагностированы впервые, и

это обстоятельство говорит об отсутствии своевременного медико-генетического консультирования и обследования пациентов с ВПР. Кроме того, данные, полученные при выполнении настоящего исследования, свидетельствуют о низкой выявляемости генетической патологии среди пациентов с пороками развития.

Завершающим этапом и итогом проведенного исследования является разработка алгоритма диспансерного наблюдения для оптимизации оказания медико-генетической помощи пациентов с ВПР и системы мероприятий, направленных на уменьшение распространения врожденных пороков развития в популяции. Алгоритм диспансерного наблюдения, созданный на основе данных настоящего исследования, представляет собой схему взаимодействия всех специалистов учреждений здравоохранения с медико-генетической службой региона в лице врача-генетика. Отсутствие единого системного подхода к наблюдению больных с ВПР, недостаточное обследование и неточный диагноз может быть причиной появления повторных случаев патологии в семье. С этой точки зрения необходимость функционирования системы динамического наблюдения этой группы пациентов не вызывает сомнения. Центральным звеном в схеме оказания специализированной помощи больным с ВПР является врач-генетик. Сведения о ВПР, выявленных в процессе мониторинга, аккумулируются в регистре ВПР, и все информационные потоки контролируются врачом-генетиком. Согласно алгоритму, всем больным, у которых были выявлены ВПР, обязательно проведение медико-генетического консультирования и уточнение диагноза. В отношении такой патологии, как врожденные пороки развития, принципиально важен семейный подход: необходимо обследование членов семьи пациента с последующим формированием групп риска с целью первичной профилактики врожденной патологии. Этим группам также требуется динамическое наблюдение. Учитывая то, что манифестация наследственных синдромов, синдромов множественных ВПР может происходить на протяжении длительного времени - от нескольких месяцев до нескольких лет – крайне важна организация динамического наблюдения за этими группами пациентов. Этот

процесс должен включать регулярное посещение врача-генетика с целью осмотра и возможного появления новых симптомов; назначение дополнительных специальных методов обследования и консультаций врачей-специалистов; при необходимости - корректировка лечения; проведение проспективного медико-генетического консультирования. Нужно подчеркнуть, что семьям, в которых были выявлены ВПР у плода пренатально, в обязательном порядке должно быть назначено медико-генетическое консультирование, при наличии показаний проведены специальные методы диагностики для установления диагноза с последующим наблюдением согласно разработанному алгоритму. Несомненно, представленный алгоритм диспансерного наблюдения представляет собой общую схему, в которую, в зависимости от региональных особенностей распространенности и структуры врожденных пороков развития, можно вносить дополнения и изменения. Целью создания и функционирования алгоритма является оптимизация системы наблюдения за пациентами с ВПР и улучшение качества медицинской помощи.

В рамках разработки системы мероприятий, направленных на уменьшение распространения ВПР в популяции показано,что проведение эпидемиологических исследований в разных территориальных группах для оценки частоты и изучения этиологии ВПР, мониторинг пороков развития с регистрацией более широкого спектра пороков развития в разных возрастных группах, в том числе и у плодов в пренатальном периоде, дают возможность получить более объективные показатели величиы груза ВПР. При этом долговременное наблюдение позволяет установить особенности распространения ВПР в регионах. Мероприятия пренатальной диагностики оказывают определенное влияние на показатель частоты пороков развития у новорожденных, для некоторых форм ВПР это влияние является достаточно существенным (пороки развития ЦНС, синдром Дауна). Оптимизация диспансерного наблюдения пациентов с ВПР, проведение проспективного медико-генетического консультирования также имеет значение в профилактике врожденной патологии. Уменьшение частоты врожденных пороков развития вследствие реализации разработанной системы мероприятий может

оказать влияние на уровень здоровья популяции, и в целом может являться одним из резервов снижения показателей детской заболеваемости, инвалидности и смертности.

В заключение нужно сказать, что проведение настоящего исследования позволило получить значимые сведения о распространении ВПР в этно-территориальных группах, проживающих в Западной Сибири на определенном этапе времени. Распространенность врожденных пороков развития в регионах отличается как по показателям частоты, так и по структуре. Изменения этих параметров во времени зависят от многих факторов, их мониторирование и накопление получаемых сведений позволяет работать в направлении выявления механизмов формирования ВПР и путей снижения их распространенности. Включение данных о врожденных пороках развития у плодов, выявляемых в период внутриутробного развития, в оценку распространенности, позволило уточнить величину «реального» груза врожденных пороков развития в популяции. Кроме того, эти данные дали возможность оценить величину и структуру коррекции частоты ВПР вследствие проведения мероприятий пренатальной диагностики. Результаты настоящего исследований являются основой для дальнейшего углубленного исследования распространения и динамики ВПР, механизмов их формирования и поиска путей снижения их груза в популяции. В условиях меняющейся среды обитания, совершенствования технологий и развития средств диагностики, улучшения качества медицинской помощи врожденные пороки развития по-прежнему остаются актуальной проблемой медицины и требуют пристального внимания специалистов учреждений и ученых.

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±1,373‰ и 9,255±0,561‰, соответственно, в г. Абакане - 27,231±2,037‰ и 8,579±0,92‰, в г. Горно-Алтайске - 17,65±1,685‰ и 5,767±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 микротия ($p=0,05$).
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±0,68‰, суммарная частота этой группы пороков развития у плодов с ВПР (выявленных в пренатальном периоде с последующим прерыванием этой беременности) – 3,32±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 мониторирование 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.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для объективной оценки груза ВПР в популяции и оценки эффективности генетико-профилактических мероприятий при проведении эпидемиологического мониторинга необходимо регистрировать все случаи врожденных пороков развития у плодов, диагностированные в пренатальном периоде на любом сроке гестации и элиминированные вследствие прерывания беременности.
2. При проведении эпидемиологического мониторинга ВПР важно учитывать все случаи пороков развития, диагностированные у детей в разные возрастные периоды.
3. Рекомендовать использование алгоритма диспансерного наблюдения пациентов с врожденными пороками развития и членов их семей в учреждениях медико-генетической службы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акушерство: национальное руководство / под ред. Э.К. Айламазяна, В.И. Кулакова, В.Е. Радзинского, Г.М. Савельевой. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 1200 с.
2. Амелина С.С. Эпидемиология моногенной наследственной патологии и врожденных пороков развития у населения Ростовской области: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2006. - 43 с.
3. Андреева Е.Н. Клинико-синдромальный подход к пренатальной ультразвуковой диагностике нарушений развития плода для оценки репродуктивного прогноза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2013. - 26 с.
4. Андреева Л.П. Изучение наследственно-обусловленных аномалий развития на основе регионального мониторинга врожденных пороков развития у новорожденных Саратовской области: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2007. - 27 с.
5. Антипенко Е.Н., Когут Н.Н. Интенсивность мутационного процесса у населения городов с различным уровнем химического загрязнения атмосферного воздуха (по материалам изучения врожденных пороков развития) // Докл. Акад. наук СССР. - 1991. Т. 321. № 1. - С. 206-209.
6. Антоненко В.Г. Фенотипические проявления при микроделеции 22g11.2, оценка диагностической значимости микроаномалий развития: Автореф. дис. канд. мед. наук. М.,2004. - 23 с.
7. Антонов О.В. Клинико-эпидемиологическое изучение врожденных пороков развития в Омске // Педиатрия. - 2006. № 5. - С. 108-110.
8. Антонов О.В. Научные, методические и организационные подходы к профилактике врожденных пороков развития у детей: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Омск, 2007. - 38 с.
9. Антонов О.В., Богачева Е.В., Комарова А.А. и др. Роль фактора сезонности в формировании врожденных пороков развития // Бюл. сибирской медицины. - 2012. № 3. - С. 135-138.

10. Антонова И.В. Частота и структура пороков развития органов мочевой и половой системы у новорожденных детей г. Омска // Педиатрия. - 2010. № 3.- С. 135-137.
11. Антонова И.В. Эпидемиологическая и клиническая характеристика врожденных аномалий развития мочевой системы у детей в крупном административно-хозяйственном центре Западной Сибири: Автореф. дис. … канд. мед. наук. Омск, 2010. - 23 с.
12. Баранов А.А. Современные проблемы диспансеризации детей // Здравоохранение РФ. - 1987. № 1. - С. 17-21.
13. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю., Зелинская Д.И., Терлецкая Р.Н. Инвалидность детского населения России. - М., 2008. - 208 с.
14. Бокарева Т.В. Пороки развития у новорожденных детей в зоне «пучковости» врожденных аномалий (клинико-статистическое и серологическое исследование): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Омск, 1973. - 20 с.
15. Большая Советская Энциклопедия. - Изд. 2-е. - Т. 39. - С. 158.
16. Бочков Н.П. Медицинская генетика. - М.: Медицина, 1984. - 336 с.
17. Бочков Н.П., Катосова Л.Д. Генетический мониторинг популяций человека при реальных химических и радиационных нагрузках // Вестник РАМН. - 1992. № 4. - С. 10-14.
18. Бочков Н.П., Пузырев В.П., Смирнихина С.А. Клиническая генетика: учебник. 4-е изд., доп. и перераб. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. - 592 с.
19. Вельтищев Ю.Е., Новиков П.В. Роль наследственных факторов в патологии детского возраста // Руководство по педиатрии. Врожденные и наследственные заболевания. - М.: Династия, 2007. - С. 25-34.
20. Верзилина И.Н., Агарков Н.М., Чурносов М.И. Анализ динамики и структуры врожденных аномалий развития у новорожденных детей в Белгороде // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2007. № 6. - С. 40-44.
21. Верлинская Д.К., Воронин Д.В., Романенко О.П. Частота врожденных пороков развития в Санкт-Петербурге по данным мониторинга у детей и

плодов // Медицинская генетика. - 2005. Т. 4. № 4. - С. 166-167.

22. Всемирная география, Российская Федерация. [Электронный документ]. - Режим доступа: http://worldgeo.ru/russia/
23. Гинтер Е.К., Зинченко Р.А. Наследственные болезни в российских популяциях // Вестник ВОГиС. - 2006. Т. 1. № 1. - С. 106-125.
24. Гостева Е.О. Акушерские аспекты младенческой смертности от врожденных пороков развития в Пермском крае: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Пермь, 2013. - 24 с.
25. Громбах С.М. О критериях оценки состояния здоровья детей и подростков // Вестник АМН СССР. - 1981. № 1. - С. 29-35.
26. Девайкина М.Е., Никитина Н.В., Николаева Е.Б., Филипенко Г.И. Итоги мониторинга врожденных пороков развития в Свердловской области // Современные технологии в педиатрии и детской хирургии: Тез. 8 Рос. конгр. - М., 2009. - С.68-69.
27. Демикова Н.С. Мониторинг врожденных пороков развития и его значение в изучении их эпидемиологии // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2003. № 4. - С. 13-17.
28. Демикова Н.С. Эпидемиологический мониторинг врожденных пороков развития в Российской Федерации и его значение в профилактике врожденных аномалий у детей: Автореф. дис. … д-ра мед. наук. М., 2005. - 43 с.
29. Демикова Н.С., Кобринский Б.А. Эпидемиологический мониторинг врожденных пороков развития в Российской Федерации. - М.: ООО «Пресс-Арт», 2011. - 236 с.
30. Демоскоп Weekly (Электронная версия бюллетеня Население и общество). 2010. № 433-434. [Электронный документ]. - Режим доступа: http://demoscope.ru/weekly/2010/0433/barom04.php.
31. Доброскокова Н.Ф., Аксенова В.П., Надеев А.П. и др. Нозологическая структура врожденных пороков развития плодов в Новосибирске // Архив патологии. - 2010. № 1. - С. 16-19.

32. Доклад о состоянии здоровья детей в Российской Федерации (по итогам Всероссийской диспансеризации 2002г.) [Электронный документ]. - Режим доступа: http://www.fzr.ru/doc.php?ae=1213&ar=575.
33. Дюрдь А.И., Индушко Г.И., Мотюк И.Н. Структура и частота врожденных пороков развития у новорожденных Гродненской области // Актуальные проблемы экологии: Матер. VII междунар. науч.-практ. конф. (Гродно, 26-28 окт. 2011г.). - Гродно: ГрГМУ, 2011. - С. 132-133.
34. Ефимов В.М., Ковалева В.Ю. Многомерный анализ биологических данных: учебное пособие. 2-е испр. и доп. изд. - СПб: ВИЗР РАСХН, 2008. - 88 с.
35. Жолдыбаева А.А. Становление медиаторного этапа нервного аппарата челюстно-лицевой области в пренатальном онтогенезе человека и лабораторных животных: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Алматы, 2010. - 45 с.
36. Жученко Л.А. Первичная массовая профилактика фолат - зависимых врожденных пороков развития. Первый российский опыт: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2009. - 48 с.
37. Жученко Л.А., Летуновская А.Б., Демикова Н.С. Частота и динамика врожденных пороков развития у детей в Московской области, по данным регистра врожденных пороков развития за период 2000-2005 гг. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2008. Т. 53, № 2. С. - 30-38.
38. Жученко Л.А., Склянкина И.В., Мельникова Е.Н. Эффективность пренатальной диагностики в выявлении хромосомной патологии плодов беременных - жительниц Московской области // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2006. № 2. - С. 35-39.
39. Жученко Л.А., Шестопалова Е.А., Бочков Н.П. Распространенность и структура врожденных пороков сердечно-сосудистой системы у детей в возрасте до 1 года // Медицинская генетика. - 2006. № 1. Т. 43. - С. 20-23.
40. Жученко Н.А. Ретроспективная оценка распространенности ВПР по документам медицинских учреждений как метод выявления мутагенных и

тератогенных эффектов окружающей среды: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1996. - 24 с.

41. Захаров А.Ф., Бенюш В.А., Кулешов Н.П., Барановская Л.И. Хромосомы человека: Атлас. - М.: Медицина, 1982. - 264 с.
42. Зелинская Д.И., Балева Л.С. Детская инвалидность. - М., 2001. - 136 с.
43. Зелинская Д.И., Терлецкая Р.Н. Инвалидность подростков в Российской Федерации // Социальные аспекты здоровья населения. - 2008. Т. 8. № 4. - С. 1-8.
44. Ибрагимов М.С. Частота встречаемости аномалий развития у новорожденных в Нахичеванской Автономной Республике Азербайджана // Фундаментальные исследования. - 2010. № 3. - С. 44-47.
45. Иванов В.П., Чурносов М.И., Кириленко А.И. Врожденные пороки развития у новорожденных детей Курской области // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 1997. № 4. - С. 18-23.
46. Иванова И.Е., Трефилов А.А., Родионов В.А. Распространенность у 9-10-летних детей врожденных пороков развития почек, выявленных при ультразвуковом обследовании // Здравоохранение Чувашии. - 2011. № 3 [Электронный документ]. - Режим доступа: http://giduv.com/journal/2011/3/rasprostranennost_u_9-10.
47. Ивахнишина Н.М. Перинатально значимые вирусы в этиологии врожденных пороков развития при фетоинфантильных потерях: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Хабаровск, 2009. - 22 с.
48. Ильина Е.Г. Клинико-генетический анализ врожденных агенезий почек // Медицинская генетика. - 2007. Т. 6. № 2. - С. 45-47.
49. Ильина Е.Г. Коррекция эмпирического риска повторения при неклассифицированных множественных врожденных пороках развития // Медицинская генетика. - 2007. Т. 6. № 2. - С. 48-50.
50. Информационный бюллетень ВОЗ № 370, октябрь, 2012. [Электронный документ]. - Режим доступа: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs370/ru/

51. Исаков Л.О. Комплексная реабилитация детей с врожденными расщелинами верхней губы, неба и профилактика их развития в Республике Саха (Якутия) области: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Иркутск, 2009. - 22 с.
52. Исследования Framingham Heart Study (FHS). [Электронный документ]. - Режим доступа: http://www.nhlbi.nih.gov/resources/obesity/pop-studies/framingham.htm.
53. Каипова Ф.Ф., Бутомо И.В. Мониторинг врожденных пороков развития пороков в Санкт-Петербурге // 1-й Росс. съезд мед. генетиков: Тез. докл. - М., 1994. - С. 105-106.
54. Капустина Н.К., Марковская Е.И., Стукан Г.Е. Динамика врожденных пороков развития у новорожденных на территории Брянской области по результатам мониторинга 1999-2008 гг. // Современные технологии в педиатрии и детской хирургии: Тез. 8 Рос. конгр. - М., 2009. - С.73-74.
55. Кашина Е.В. Клинико-морфологические особенности врожденных пороков развития центральной нервной системы в онтогенезе у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Хабаровск, 2008. - 23 с.
56. Каюпова Н.А., Куандыков Е.У. Региональная программа профилактики врожденной патологии в Казахской ССР // Тез. докл. II Всесоюз. съезда медицинских генетиков. - Алма-Ата, 1990. - С. 528-529.
57. Кеннет Л. Джонс. Наследственные синдромы по Дэвиду Смиту: Атлас-справочник; пер. с англ. - М.: Практика, 2011. - 1024 с.
58. Кобринский Б.А. Компьютерный мониторинг состояния здоровья детей и дистанционное консультирование // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2006. Т. 51. № 6. - С. 58-62.
59. Кобринский Б.А., Демикова Н.С. Динамика ВПР в России (по данным мониторинга) // Медицинская генетика. - 2005.№ 5. - С. 204.
60. Кобринский Б.А., Демикова Н.С. Принципы организации мониторинга врожденных пороков развития и его реализация в Российской Федерации // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2001. № 4. - С. 55-60.
61. Ковчур П.И. Частота и структура врожденных пороков развития плода в

Карелии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1996. - 27 с.

62. Козлова С.И., Демикова Н.С. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. - М.: «Товарищество научных изданий КМК Авторская академия», 2007. - 447 с.
63. Козлова С.И., Демикова Н.С. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование: Атлас-справочник. изд. 2-е дополн. - М.: Практика, 1996. - 416 с.
64. Короленкова М.В. Оптимизация алгоритма реабилитации детей с расщелиной губы и неба с использованием компьютерных методов автоматизации и учета: Автореф. дис. … канд. мед. наук. М., 2008. - 24 с.
65. Кречмар М.В. Особенности пренатального медико-генетического консультирования // Журнал акушерства и женских болезней. - 2007. Т. 56. Вып. 1. - С. 16-20.
66. Крикунова Н.И. Эпидемиология врожденных пороков развития в г. Томске и формирование проспективного генетического регистра: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Томск, 1996. - 19 с.
67. Крикунова Н.И., Минайчева Л.И., Назаренко Л.П. и др. Эпидемиология врожденных пороков развития в г. Горно-Алтайске (Республика Алтай) // Генетика. - 2004. Т. 40. № 8. - С. 932-937.
68. Крикунова Н.И., Назаренко Л.П. Генетико-эпидемиологическое исследование врожденных пороков развития среди новорожденных Томска за 20 лет (1979-1998 гг.) // Генетика человека и патология: Сб. тр. - Томск, 2002. - С. 140-151.
69. Кузнецова В.Н. Врожденные пороки развития почек у детей в системе генетического мониторинга в Оренбургском регионе: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Оренбург, 2011. - 22 с.
70. Кулакова Т.А. Врожденные пороки мочеполовой системы у детей (клинико-статистическое исследование). Генетика. - 1982. Т. 28. № 3. - С. 494-497.
71. Лагкуева Ф.К. Габисова Ю.В., Овсяников Г.И. Мониторинг врожденных пороков развития в РСО-Алания // Современные технологии в педиатрии и

детской хирургии. - М., 2004. - С. 378.

72. Лазюк Г.И., Кириллова И.А., Кравцова Г.И., Кручинский Г.В. Тератология: руководство для врачей. 2-е изд., перераб. и доп. - М.: Медицина, 1991. - 480 с.
73. Лазюк Г.И., Лурье Ю.Н., Усова Ю.Н., Николаев Д.Л. Особенности распространения врожденных пороков развития в Белоруссии // Вестник АМН СССР. - 1984. № 7. - С. 58-61.
74. Лакин Г.Ф. Биометрия. - М.: Высшая школа, 1992. - 350с.
75. Лакин Г.Ф. Биометрия. - М.: Наука, 1990. - 300 с.
76. Левандовская Н.П., Бакулина Е.Г. Итоги мониторинга врожденных пороков развития по Ставропольскому краю с 2004 по 2008 годы // Современные технологии в педиатрии и детской хирургии: Тез. 8 Рос. конгр. - М., 2009. - С. 78.
77. Лукьянова Т.В., Казакова О.В., Сосницкая С.В., Ермакова Э.Н. Результаты мониторинга врожденных пороков развития в г. Новосибирске за 2001-2003 гг. // Медицинская генетика: Матер. V съезда Российского общества медицинских генетиков. - 2005. Т.4. №5. - С. 220.
78. Лунга И.Н. Мониторинг генотоксических эффектов и изменений репродуктивной функции в городских популяциях и производственных коллективах: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1992. - 41 с.
79. Лурье И.В. Множественные врожденные пороки развития (Структура, факторы риска, медико-генетическое консультирование): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1984. - 35 с.
80. Маковецкая Г.А., Козлова Т.В., Каткова Л.И., Мазур Л.И. Медико-социальная экспертиза детской инвалидности при заболеваниях органов мочевой системы у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2000. № 4. - С.52-53.
81. Марданова А.К. Генетический мониторинг врожденных пороков развития в Республике Башкортостан: Автореф. дис. … канд. мед. наук. Уфа, 2009. - 22 с.

82. Матулевич С.А. Массовый скрининг новорожденных на наследственные болезни обмена как часть системы медико-генетической помощи населению: Автореф. дис. … д-ра мед. наук. М., 2009. – 44 с.
83. Медико-социальные показатели деятельности службы семьи, материнства и детства в 2004 году. - М., 2005. - 112 с.
84. Мещеряков В.В., Тильтаева Л.А., Каспарова А.Э. Эпидемиология и структура врожденных пороков сердца у новорожденных среднего Приобья // Актуальные проблемы педиатрии: Сб. тр. XI конгр. педиатров России (5-8 февраля 2007 г., г. Москва). - М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2007. - С. 699.
85. 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.
86. Минайчева Л.И., Буйкин С.В., Новоселова Т.Л. и др. Распространенность и структура врожденных пороков развития сердечно-сосудистой системы у детей первого года жизни // Российский педиатрический журнал. - 2008. № 5. - С. 14-18.
87. 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.
88. Минайчева Л.И., Суханова Н.Н., Назаренко Л.П. и др. Случай редкой сбалансированной транслокации между хромосомами X и 13 // Медицинская генетика. - 2008. № 5. - С. 38-41.
89. Минина В.И., Ликстанов В.И., Ларин С.А. и др. Эпидемиологические аспекты врожденных пороков развития плодов и новорожденных в Новокузнецке // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2008. Т. 53. № 1. - С. 19-22.
90. Минков И.П. Роль врожденных пороков развития в патологии детского возраста: Автореф. дис. … д-ра мед. наук. Киев,1992. - 42 с.
91. Мурзабаева С.Ш. Оптимизация медико-генетической службы Республики Башкортостан: Автореф. дис. … д-ра мед. наук. М., 2010. - 43 с.

92. Мурзабаева С.Ш., Марданова А.К., Магжанов Р.В. и др. Генетический мониторинг врожденных пороков развития в Республике Башкортостан // Медицинская генетика. - 2005. Т. 4. № 9. - С. 425-431.
93. Назаренко Л.П. Отягощенность наследственными болезнями и врожденными пороками развития детей и организация медико-генетической помощи в Томской области: Автореф. дис. … д-ра мед. наук. Томск, 1998. - 42 с.
94. Наумчик И.В. Совершенствование медико-генетического консультирования при неклассифицированных комплексах врожденных пороков развития: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1993. - 20 с.
95. Ненашева С.А., Круглова О.В., Балашова В.Н. Итоги 10-летнего мониторинга врожденных пороков развития в Самарской области (1999-2008гг.) // Современные технологии в педиатрии и детской хирургии: Тез. 8 Рос. конгр. - М., 2009. - С.81-82.
96. Николаев Д.Л. Врожденные пороки развития в системе генетического мониторинга популяций человека: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Минск, 1986. - 23 с.
97. Николаева И.В. Применение ретроспективных методов учета врожденных пороков развития в системе генетического мониторинга: Автореф. ... канд. мед. наук. М., 1986. - 23 с.
98. Николаева О.П. Мониторинг врожденных пороков развития в Астраханской области // Современные технологии в педиатрии и детской хирургии: Тез. 8 Рос. конгр. - М., 2009. - С. 83.
99. Новиков П.В. Массовый скрининг новорожденных на наследственные болезни в России: первые итоги расширенного скрининга // Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии: Тез. XII Рос. конгр.- М., 2013. - С. 98-99.
100. Новиков П.В. Наследственная патология в структуре болезней детского возраста и организация медико-генетической помощи детям в Российской Федерации // Медицинская генетика. - 2008. № 12. - С. 3-7.
101. Новиков П.В. Основные направления профилактики врожденных и

наследственных болезней у детей // Рос. вестн. перинатол. и педиатрии. - 2004. № 1. - С. 5-9.

102. Новиков П.В. Основные направления ранней диагностики и терапевтической коррекции наследственных заболеваний у детей // Рос. вестн. перинатол. и педиатрии. - 2006. № 6. - С. 66-72.
103. Новиков П.В. Состояние пренатальной диагностики врожденных и наследственных заболеваний в Российской Федерации (по материалам деятельности медико-генетических учреждений) // Акушерство и гинекология. - 2006. № 2. - С. 3-7.
104. Овсова О.В. Клинико-эпидемиологический анализ и оценка факторов риска формирования врожденных пороков развития центральной нервной системы у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Екатеринбург, 2007. - 27 с.
105. Ондар Э.А. Мониторинг врожденных пороков развития в Республике Тыва // Медицинская генетика. - 2004. Т.3. № 1. - С. 43-47.
106. Островская О.В., Ивахнишина Н.М., Бутко Н.М. и др. Инфекции матери - одно из звеньев мультифакториальной природы врожденных дефектов // Справочник педиатра. - 2010. № 4. - С. 31-41.
107. Панкова Е.Е. Эпидемиология врожденных пороков развития в Краснодарском крае: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Томск, 2009. - 23 с.
108. Пантелеева Е.Ю., Лоскутова С.А., Миронова Г.Ф., Анохина Т.Ю. Заболеваемость, особенности течения инфекций мочевой системы у детей Новосибирской области // Бюл. сиб. медицины. - 2008. Прил. 2. - С. 99-104.
109. Пахомов С.П. Состояние здоровья новорожденных в районах Курской области с высокой пестицидной нагрузкой // Педиатрия. - 2006. № 1. - С. 103-105.
110. Плотко И.С., Машнева Е.Ю., Федотов В.П. Региональные частоты пороков развития по данным мониторинга новорожденных // Медицинская генетика. - 2005. Т. 4. № 6. - С. 252.
111. Показатели инвалидности в Томской области 2011 г.: статистический сборник / под ред. В. А. Перминова. - Томск: Оптимум, 2012. - 84 с.

112. Покровский В.И., Пак С.Г., Брико Н.И., Данилкин Б.К. Инфекционные болезни и эпидемиология: учебник. 3-е изд., испр. и доп. М., 2013. - 1008 с.
113. Попов И.В. Значение малых аномалий развития в работе участкового педиатра // Актуальные проблемы педиатрии: XI Конгресс педиатров России (5-8 февраля 2007 г., г. Москва). - М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2007. - С. 548.
114. Пузырев В.П., Назаренко Л.П. Генетико-эпидемиологическое исследование наследственной патологии в Западной Сибири. - Томск: STT, 2000. - 192 с.
115. Пузырев В.П., Эрдыниева Л.С., Кучер А.Н., Назаренко Л.П. Генетико-эпидемиологическое исследование населения Тувы. - Томск, 1999. - С. 203-217.
116. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. - М.: МедиаСфера, 2002. - 312 с.
117. Резник Б.Я., Минков И.П. Эпидемиология врожденных пороков развития ЦНС у детей // Невропатология и психиатрия. - 1991. №11. - С.15-17.
118. Самойлова Т.Н., Протопопова Н.В., Шенин В.А. Анализ мониторинга врожденных пороков развития в Иркутской области // Современные технологии в педиатрии и детской хирургии: Тез. 3 Рос. конгр. - М., 2004. - С. 383.
119. Сопрунова И.В. Клинико-эпидемиологические и профилактические аспекты врожденных пороков развития центральной нервной системы на территории Астраханской области: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Саратов, 2012. - 24 с.
120. Сорокина Т.В. Ранняя диагностика и профилактика врожденных пороков развития у детей в условиях отдельного региона: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб, 2005. - 22 с.
121. Сорокина Т.В., Кошелев В.И. Пренатальная профилактика врожденных пороков развития в Кировской области // Медицинская генетика. - 2005. Т. 4. № 6. - С. 270.
122. Стародубов В.И., Суханова Л.П. Репродуктивные проблемы демографического развития России. - М.: ИД «Менеджер здравоохранения», 2012. - 320 с.

123. Тадинова В.Н. Медико-генетическое исследование народонаселения Республики Алтай: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Томск, 2005. - 21 с.
124. Тильтаева Л.А., Овечкина Т.Д., Мещеряков В.В. Эпидемиологические особенности врожденных пороков сердца у новорожденных и организационные основы оптимизации их диагностики // Вопросы практической педиатрии. - 2012. Т. 7. № 6. - С. 30-33.
125. Тимошевский В.А., Лебедев И.Н., Назаренко С.А. Биологическая индикация мутагенных воздействий: анализ числовых хромосомных нарушений в интерфазных клетках человека: Учебное пособие. - Томск: Печатная мануфактура, 2006. - 40 с.
126. Тихомирова Н.А. Влияние загрязнения окружающей среды на риск развития врожденных пороков развития // Здоровье нации - основа процветания России: Матер. научно-практического конгресса 4 Всероссийского форума. Т. 1. - М., 2008. - С. 108-110.
127. Урбах В.Ю. Статистический анализ в биологических и медицинских исследованиях. - М.: Медицина, 1975. - 296 с.
128. Учебное пособие по основам научных исследований [Электронный документ]. - Режим доступа: http://research-st.ru/uchebnoe-posobie-po-osnovam-nauchnykh-issledovanij.html
129. Филиппова М.О. Пренатальная диагностика врожденных аномалий развития и наследственных болезней плода: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Томск, 2001. - 23 с.
130. Черкасский Б. Л. Руководство по общей эпидемиологии. - М.: Медицина, 2001. - 560 с.
131. Черток Т.Я. Состояние здоровья и диспансеризация детей раннего возраста. - М.: Медицина, 1987. - 256 с.
132. Чухраева И.Ю. Актуальные вопросы ортопедического скрининга новорожденных: Автореф. дис. … канд. мед. наук. СПб, 2011. - 28 с.
133. Шабалов Н.П. Неонатология: Учебное пособие. В 2 т. 3-е изд., испр. и доп. - М.: МЕДпресс-информ, 2004. - 608 с.

134. Шарапова О.В., Царегородцев А.Д., Кобринский Б.А. Всероссийская диспансеризация основные тенденции в состоянии здоровья детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2004. № 1. - С. 56-61.
135. Щепин В.О., Петручук О.Е. Диспансеризация населения в России. - М., 2006. - 325 с.
136. Ющук Н. Д., Жогова М. А., Бушуева В. В., Колесова В. Н. Эпидемиология: Учебное пособие. - М.: Медицина, 1993. - 336 с.
137. Abdullah N.A., Pearce M.S., Parker L. et al. Birth prevalence of cryptorchidism and hypospadias in northern England, 1993-2000 // Arch. Dis. Child. - 2007. - V. 92. - P. 576-579.
138. Abu-Harb M., Hey E., Wren C. Death in infancy from unrecognised congenital heart disease // Arch. Dis. Child. - 1994. - V. 71. - P. 3-7.
139. Abusaad I., Mohammed S.N., Ogilvie C.M. et al. Clinical expression of Menkes disease in a girl with X;13 translocation // J. Med. Genet. - 1999. - V. 87. № 4. - P. 354-359.
140. Acikbas I., Tomatir A.G., Akdag B., Koksal A. Retrospective analysis of live birth prevalence of children with Down syndrome in Denizli, Turkey // Genet. Mol. Res. - 2012. - V. 11. № 4. - P. 4640-4645.
141. Agadoorappa P., Oddie S., Pawson N., Sheridon E. Do pakistani babies have more congenital heart defects? Preliminary findings from our birth cohort study // Arch. Dis. Child. - 2011. - V. 96. - A35.
142. Agay-Shay K., Friger M., Linn S. et al. Periodicity and time trends in the prevalence of total births and conceptions with congenital malformations among Jews and Muslims in Israel, 1999-2006: A time series study of 823,966 births // Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol. - 2012. - V. 94. № 6. - P. 438-448.
143. Agbenorku P., Agbenorku M., Iddi A. et at. A study of cleft lip/palate in a community in the South East of Ghana // Eur. J. Plast. Surg. - 2011. - V. 34. № 4. - P. 267-272.
144. Agergaard P., Hebert A., Bjerre J. et al. Children diagnosed with congenital cardiac malformations at the national university departments of pediatric

cardiology: positive predictive values of data in the Danish National Patient Registry // Clin. Epidemiol. - 2011. - V. 3. - P. 61-66.

145. Ahmad R., Awan Z.A., Bukshi F. A prevalence study of congenital heart disease in NWFP, Pakistan // Pak. J. Med. Sci. - 2002. - V. 18. № 2. - P. 95-98.
146. Akre O., Lipworth L., Cnattingius S. et al. Risk factor patterns for cryptorchidism and hypospadias // Epidemiology. - 1999. - V.10. № 4. - P. 364-369.
147. Al Hammadi A., Lebwohl M.G. Nevus Sebaceus // Электронный журнал «eMedicine World Medical Library» [Электронный документ]. Режим доступа: http://www.emedicine.com/
148. Amyere M., Aerts V., Brouillard P. et al. Somatic uniparental isodisomy explains multifocality of glomuvenous malformations // Am. J. Hum. Genet. - 2013. - V. 92. № 2. - P. 188-196.
149. Annual Report of International Clearinghouse for birth defects monitoring systems // ISBD, Italy. - 2007. - 323 p.
150. Archer J.M., Yeager S.B., Kenny M.J. et al. Distribution of and Mortality From Serious Congenital Heart Disease in Very Low Birth Weight Infants // Pediatrics. - 2011. - V. 127. № 2. - P. 293-299.
151. Bahadur K.C., Sharma D., Shrestha M.P. et al. Prevalence of rheumatic and congenital heart disease in schoolchildren of Kathmandu valley in Nepal // Indian Heart J. - 2003. - V. 55. № 6. - P. 615-618.
152. Balikova I., de Ravel T., Ayuso C. et al. High frequency of submicroscopic chromosomal deletions in patients with idiopathic congenital eye malformations // Am. J. Ophthalmol. - 2011. - V. 151. № 6. - P.1087-1094.
153. Beaty T.H., Murray J.C., Marazita M.L. et al. A genome-wide association study of cleft lip with and without cleft palate identifies risk variants near *MAFB* and *ABCA4* // Nat. Genet. - 2010. - V. 42. - P. 525-529.
154. Begi H., Tahirovi H., Mesihovi-Dinarevi S. et al. Epidemiological and clinical aspects of congenital heart disease in children in Tuzla Canton, Bosnia-Herzegovina // Eur. J. Pediatr. - 2003. - V. 162. № 3. - P. 191-193.
155. Begi H., Tahirovi H., Mesihovi-Dinarevi S. et al. Epidemiological and clinical

aspects of congenital heart disease in children in Tuzla Canton, Bosnia-Herzegovina // Eur. J. Pediatr. - 2003. - V. 162. № 3. - P. 191-193.

156. Benjamin B.G., Ethen M.K., Van Hook C.L. et al. Gastroschisis Prevalence in Texas 1999-2003 // Birth Defects Research (Part A): Clinical and Molecular Teratology. - 2010. - V. 88. - P. 178-185.
157. Bhide P., Sagoo G.S., Moorthie S., Burton H., Kar A. Systematic review of birth prevalence of neural tube defects in India // Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol. - 2013. - V. 97. № 7. - P. 437-443.
158. Biggs M.L., Baer A., Critchlow C.W. Maternal, delivery, and perinatal characteristics associated with cryptorchidism: a population-based case-control study among births in Washington State // Epidemiology. - 2002. - V. 13. № 2. - P. 197-204.
159. Birnbaum S., Ludwig K.U., Reutter H. et al. Key susceptibility locus for nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate on chromosome 8q24 // Nat. Genet. - 2009. - V. 41. № 4. - P. 473-477.
160. Blanton S.H., Burt A., Stal S. et al. Family-based Study Shows Heterogeneity of a Susceptibility Locus on Chromosome 8q24 for Nonsyndromic Cleft Lip and Palate // Birth Defects Research (Part A): Clin. Mol. Teratol. - 2010. - V. 88. - P. 256-259.
161. Blennow E., Sahlen S. Rescue from the effects of trisomy 13q32→qter owing to skewed X inactivation in a der(X)t(X;13)(p21;q32) carrier // J. Med. Genet. - 1999. - V. 36. № 9. - P. 718.
162. Botto L.D., May K., Fernhoff P.M. et al. A Population-Based Study of the 22q11.2 Deletion: Phenotype, Incidence, and Contribution to Major Birth Defects in the Population // Pediatrics. - 2003. - V. 112. № 1. - P. 101-107.
163. Bourdial H., Jamal-Bey K., Edmar A. et al. Congenital heart defects in La Réunion Island: a 6-year survey within a EUROCAT-affiliated congenital anomalies registry // Cardiology in the Young. - 2012. - V. 22. Iss 05. - P. 547-557.
164. Bower C., Rudy E., Callaghan A et al. Age at Diagnosis of Birth Defects // Birth Defects Research (Part A): Clin. Mol. Teratol. - 2010. - V. 88. - P. 251-255.

165. Boyd P.A., Armstrong B., Dolk H. et al. Congenital anomaly surveillance in England - ascertainment deficiencies in the national system // BMJ. - 2005. - V. 330. - P. 27-31.
166. Boyd P.A., Tonks A.M., Rankin J et al. BINOCAR Working Group. Monitoring the prenatal detection of structural fetal congenital anomalies in England and Wales: register-based study // J. Med. Screen. - 2011. - V. 18, № 1. - P. 2-7.
167. Brambati B. Genetic disorders: methods of avoiding the birth of an affected child // Hum Reprod Update. - 1993. - V. 8. № 3. - P. 1983-2000.
168. Brockschmidt A., Chung B., Weber S. et al. *CHD1L*: a new candidate gene for congenital anomalies of the kidneys and urinary tract (CAKUT) // Nephrol. Dial. Transplant. - 2012. - V. 27. № 6. - P. 2355-2364.
169. Brouillard P., Boon L.M., Revencu N. et al. Genotypes and Phenotypes of 162 Families with a *Glomulin* Mutation // Mol. Syndromol. - 2013. - V. 4. № 4. - P. 157-164.
170. Brouillard P., Vikkula M. Genetic causes of vascular malformations // Human Molecular Genetics. - 2007. - V. 16. R 2. - P. R140-R149.
171. Butali A., Mossey P.A. A Epidemiology of Orofacial clefts in Africa: Methodological challenges in ascertainment // Pan. Afr. Med. J. - 2009. - V. 2. PMC2984272. [Электронный документ]. - Режим доступа: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2984272/.
172. Calzolari E., Bianchi F., Dolk H. et al. Congenital malformations in 100000 consecutive births in Emilia Romanda Region Northem Italy: comparison with the EUROCAT data // Eur. J. Epidemiol. - 1987. - V. 3. - P. 423-430.
173. Calzolari E., Bianchi F., Rubini M. et al. Epidemiology of cleft palate in Europe: implications for genetic research // Cleft Palate Craniofac J. - 2004. - V. 41. - P. 244-249.
174. Calzolari E., Pierini A., Astolfi G. et al. Associated anomalies in multi-malformed infants with cleft lip and palate: An epidemiologic study of nearly 6 million births in 23 EUROCAT registries // Am. J. Med. Genet. - 2007. - V. 143. - P. 528-537.
175. Campaña H., Ermini M., Aiello H.A. et al. Prenatal sonographic detection of birth

defects in 18 hospitals from South America // J. Ultrasound Med. - 2010. - V. 29. № 2. - P. 203-212.

176. Campaña H., Pawluk M.S., López Camelo J.S., Grupo de Estudio del ECLAMC. Births prevalence of 27 selected congenital anomalies in 7 geographic regions of Argentina // Arch. Argent. Pediatr. - 2010. - V. 108, № 5. - P. 409-417.
177. Canfield M.A., Langlois P.H., Nguyen L.M., Scheuerle A.E. Epidemiologic features and clinical subgroups of anotia/microtia in Texas // Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. - 2009. - V. 85, № 11. - P. 905-913.
178. Canfield M.A., Ramadhani T. A., Shaw G.M. et al. Anencephaly and Spina Bifida among Hispanics: Maternal, Sociodemographic, and Acculturation Factors in the National Birth Defects Prevention Study // Birth Defects Research (Part A): Clin. Mol. Teratol. - 2009. - V. 85. - P. 637-646.
179. Carmichael S.L., Coqswell M.E., Ma C. et al. Hypospadias and maternal intake of phytoestrogens // Am. J. Epidemiol. - 2013. - V. 178. № 3. - P. 434-440
180. Caton A.R., Bell E.M., Druschel C.M. et al. Maternal Hypertension, Antihypertensive Medication Use, and the Risk of Severe Hypospadias // Birth Defects Research (Part A): Clin. Mol. Teratol. - 2008. - V. 82. - P. 34-40.
181. Cedergren M.I., Kallen B.A.J. Maternal Obesity and Infant Heart Defects // Obesiti Research. - 2003. - V. 11. № 9. - P. 1065-1071.
182. Chadha S.L., Singh N., Shukla D.K. Epidemiological study of congenital heart disease // Indian J Pediatr. - 2001. - V. 68. - P. 507-510.
183. Clemmensen D., Thygesen M., Rasmussen M.M. et al. Decreased incidence of myelomeningocele at birth: effect of folic acid recommendations or prenatal diagnostics? // Childs Nerv Syst. - 2011. - V. 27. № 11. - P. 1951-1955.
184. Cnattingius S., Ericson A., Gunnarskog J., Kallen B. A quality study of a medical birth registry // Scand. J. Soc. Med. - 1990. - V. 18. - P. 143-148.
185. Cocchi G., Gualdi S., Bower C. et al. International trends of Down syndrome 1993-2004: Births in relation to maternal age and terminations of pregnancies // Birth Defects Res A Clin. Mol. Teratol. - 2010. - V. 88. № 6. - P. 474-479.
186. Cohen M.M. Jr. The Child With Multiple Birth Defects. Second edition. New

York: Oxford University Press, 1997. - 267 p.

187. Congenital Malformations Surveillance Report. A Report from the National Birth Defects Prevention Network // Teratology. - 2002. - V. 66. Suppl. 1. - P. 1-219.
188. Cordier S., Chevrier C., Robert-Gnansia E. et al. Risk of congenital anomalies in the vicinity of municipal solid waste incinerators // Occup. Environ. Med. - 2004. - V. 61. - P. 8-15.
189. Cormier C.M., Au K.S., Northrup H. A 10 bp Deletion Polymorphism and 2 New Variations in the GLUT1 Gene Associated With Meningomyelocele // Reproductive Sciences. - 2011. - V. 18. № 5. - P. 463-468.
190. Correa-Cerro L.S., Rivera H., Vasquez A.I. Functional Xp disomy and de novo t(X;13)(q10;q10) in a girl with hypomelanosis of Ito // J. Med. Genet. - 1997. - V. 34. № 2. - P. 161-163.
191. Corsello G., Giuffrè M. Congenital malformations // Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine. - 2012. - V. 25. № 1. - P. 25-29.
192. Cortés F., Mellado C., Pardo R.A. et al. Wheat flour fortification with folic acid: changes in neural tube defects rates in Chile // Am. J. Med. Genet. A. - 2012. - V. 158A. № 8. - P. 1885-1890.
193. Cymbron T., Anjos R., Cabral R. et al. Epidemiological Characterization of Congenital Heart Disease in São Miguel Island, Azores, Portugal // Community Genetics. - 2006. - V. 9. № 2. - P. 107-112.
194. Dai L., Zhu J., Mao M. et al. Time trends in oral clefts in Chinese newborns: data from the Chinese National Birth Defects Monitoring Network // Birth Defects Res A Clin. Mol. Teratol. - 2010. - V. 88. - P. 41-47.
195. Davis Jr. G.E., Lowell W.E. The Sun determines human longevity: teratogenic effects of chaotic solar radiation // Medical Hypotheses. - 2004. - V. 63. - P. 574-581.
196. De Grouchy J. Clinical atlas of human chromosomes // A WILEY MEDICAL PUBLICATION. JOHN WILEY & SONS, 1984. - 487 p.
197. Detrait E.R., George T.M., Etchevers H.C. et al. Human neural tube defects: developmental biology, epidemiology, and genetics // Neurotoxicol Teratol. -

2005. - V. 27. № 3. - P. 515-524.

198. Di Tanna G.L., Posano A., Mastroiacovo P. Prevalence of gastroschisis at birth: retrospective study // BMJ. - 2002. - V. 325. № 14. - P. 1389-1390.
199. Dolk H., Loane M., Garne E. Congenital Heart Defects in Europe Prevalence and Perinatal Mortality, 2000 to 2005 // Circulation. - 2011. - V. 123. - P. 841-849.
200. Doray B., Badila-Timbolschi D., Schaefer E. et al. Epidemiology of orofacial clefts (1995-2006) in France (Congenital Malformations of Alsace Registry) // Arch Pediatr. - 2012. - V. 19. № 10. - P. 1021-1029.
201. Elahi M.M., Jackson I.T., Elahi O. et al. Epidemiology of cleft lip and cleft palate in Pakistan // Plast. Reconstr. Surg. - 2004. - V. 113. - P. 1548-1555.
202. Elliott P., Briggs D., Morris D. et al. Risk of adverse birth outcomes in populations living near landfill sites // BMJ. - 2001. - V. 323. - P. 363-368.
203. Elliott R.F., Jovic G., Beveridge M. Seasonal variation and regional distribution of cleft lip and palate in Zambia // Cleft Palate Craniofac J. - 2008. - V. 45. - P. 533-538.
204. Elsayed G.M., El Assiouty L., El Sobky E.S. The importance of rapid aneuploidy screening and prenatal diagnosis in the detection of numerical chromosomal abnormalities // Springerplus.- 2013. - V. 2. - P. 490.
205. EUROCAT Website Database, http://www.eurocat.ulster.ac.uk / University of Ulster, 2010.
206. EUROCAT Working Group (1997) Eurocat report 7. 15 years of surveillance of congenital anomalies in Europe 1980-1994. // Scientific Institute of Public Health-Louis Pasteur. Brussels.
207. EUROCAT. Instructions for the Registration and Surveillance of Congenital Anomalies. 2005. WEB: http://www.eurocat.ulster.ac.uk/pubdata.
208. EUROCAT. WEB: http://www.eurocat-network.eu/
209. Fillingham A., Rankin J. Prevalence, prenatal diagnosis and survival of gastroschisis // Prenat Diagn. 2008. V. 28, № 13. P. 1232-1237.
210. Fisher S.A., Langille B.L., Srivastava D. Apoptosis during cardiovascular development // Circ. Res. - 2000. - Vol. 87. № 10. - P. 856-864.

211. FitzPatrick D.R., Raine P.A., Boorman J.G. Facial clefts in the west of Scotland in the period 1980-1984: epidemiology and genetic diagnoses // J. Med. Genet. - 1994. - V. 31. - P. 126-129.
212. Fornoff J.E., Easton K., Egler T., Shen T. Trends in the Prevalence of Birth Defects in Illinois and Chicago 1989-2003 // Epidemiological Report Series 05:05. Springfield, IL: Illinois Departament of Public Health, 2005. - 25 p.
213. Frias J.L. Genetic issues of congenital heart disease. // Pediatric cardiology. Philadelphia: Saunders, 1993. - P. 237-242.
214. Furniss D., Kan S.H., Taylor I.B. et al. Genetic screening of 202 individuals with congenital limb malformations and requiring reconstructive surgery // J Med. Genet. - 2009. - V. 46. № 11. - P. 730-735.
215. Gao Y., Chen X., Shangguan S. et al. Association Study of *PARD3* Gene Polymorphisms With Neural Tube Defects in a Chinese Han Population // Reproductive Sciences. - 2012. - V. 19. № 7. - P. 764-771.
216. Gatti J.M., Kirsch A.J., Troyer W.A. et al. Increased incidence of hypospadias in small-for-gestational age infants in a neonatal intensive-care unit // BJU Int. - 2001. - V. 87. № 6. - P. 548-550.
217. Ghirri P., Ciulli C., Vuerich M. et al. Incidence at birth and natural history of cryptorchidism: a study of 10,730 consecutive male infants // J. Endocrinol Invest. - 2002. - V. 25. № 8. - P. 709-715.
218. Golpon H.A., Geraci M.W., Moore M.D. et al. HOX genes in human lung: altered expression in primary pulmonary hypertension and emphysema // Am. J. Patol. - 2001. - V. 158. № 3. - P. 955-966.
219. Goodship J., Cross I., LiLing J., Wren C. A population study of chromosome 22q11 deletions in infancy // Arch. Dis. Child. - 1998. - V. 79. - P. 348-351.
220. Grech V., Agius-Muscat H., Savona-Ventura C., Pace J. Regional differences in birth prevalence of congenital heart disease in Malta // Cardiol Young. - 1999. - V. 9. № 2. - P.150-154.
221. Greenhalgh K.L., Aligianis I.A., Bromilow G. et al. 22q11 deletion: a multisystem disorder requiring multidisciplinary input // Arch. Dis. Child. - 2003. - V. 88. - P.

523-524.

222. Grouchy J. Clinical atlas of human chromosomes. New York: John Wiley & Sons, 1984. - 487 p.
223. Gu X., Lin L., Zheng X. et al. High prevalence of NTDs in Shanxi Province: A combined epidemiological approach // Birth Defects Research Part A: Clin. Mol. Teratol. - 2007. - V. 79. Iss 10. - P. 702-707.
224. Guitti J.C.S. Epidemiological characteristics of congenital heart defects in Londrina, Paraná South Brazil // Arg. Bras. Cardiol. - 2000. - V. 74. № 5. - P. 400-404.
225. Happle R. The group of epidermal nevus syndromes // J. Am. Acad. Dermatol. - 2010. - V. 63. - P. 1-22.
226. Hoang T., Nguyen D.T., Nguyen P.V. et al. External birth defects in Southern Vietnam: a population-based study at the grassroots level of health care in Binh Thuan Province // BMC Pediatr. - 2013. - V. 13. - P. 67.
227. Hobbs C.A., Hopkins S.E., Simmons C.J. Sources of variability in birth defects prevalence rates / Teratology. - 2001. - V. 64. - P. 8-13.
228. Hodgson S.V., Heckmatt J.Z., Hughes E. et al. A balanced de novo X/autosome translocation in a girl with manifestations of Lowe syndrome // J. Med. Genet. - 1986. - V. 23. № 3. - P. 837-847.
229. Hoffman J.I., Kaplan S. The incidence of congenital heart di sease // J. Am. Coll. Cardiol. - 2002. - V. 19. № 39. - P. 1890-1900.
230. Huisma F., Thomas M., Armstrong L. Severe hypospadias and its association with maternal-placental factors // Am. J. Med. Genet. - 2013. - V. 161. № 9. - P. 2183-2187.
231. ICD-10: international statistical classification of diseases and related health problems: tenth revision. 2nd ed. World Health Organization. Geneva, 2004. - 1200 p.
232. Iregbulem L.M. The incidence of cleft lip and palate in Nigeria // Cleft Palate J. - 1982. - V. 19. - P. 201-205.
233. Jeng S., Gupta N., Wrensch M. et al. Prevalence of congenital hydrocephalus in

California, 1991-2000 // Pediatr Neurol. - 2011. - V. 45. № 2. - P. 67-71.

234. Jensen M.S., Wilcox A.J., Olsen J. et al. Cryptorchidism and Hypospadias in a Cohort of 934,538 Danish Boys: The Role of Birth Weight, Gestational Age, Body Dimensions, and Fetal Growth // Am. J. Epidemiol. - 2012. - V. 175. № 9. - P. 917-925.
235. Jiao X., Qin C., Li J. et al. Cytogenetic analysis of 531 Chinese women with premature ovarian failure // Hum. Reprod. - 2012. - V. 27. № 7. - P. 2201-2207.
236. Johnson D., Kan S.H., Oldridge M. et al. Missense mutations in the homeodomain of HOXD13 are associated with brachydactyly types D and E // Am. J. Hum. Genet. - 2003. - V. 72. № 4. - P. 984-997.
237. Kallen B. Population surveillans and congenital malformations. Possibilities and limitation // Acta Pediatr. Scand. - 1989. - V. 78. - P. 657-663.
238. Kanada K.N., Merin M.R., Munden A., Friedlander S.F. A prospective study of cutaneous findings in newborns in the United States: correlation with race, ethnicity, and gestational status using updated classification and nomenclature // J. Pediatr. - 2012. - V. 161. № 2. - P. 240-245.
239. Kerecuk L., Schreuder M.F., Woolf A.S. Renal tract malformations: perspectives for nephrologists // Nat. Clin. Pract. Nephrol. - 2008. № 4. - P. 312-325.
240. Khalil S.I., Gharieb K., El Haj M. et al. Prevalence of congenital heart disease among schoolchildren of Sahafa Town, Sudan // Eastern Mediterranean Health Journal. - 1997. № 1. - P. 24-28.
241. Khoshnood B., De Vigan C., Vodovar V. et al. Trends in Prenatal Diagnosis, Pregnancy Termination, and Perinatal Mortality of Newborns With Congenital Heart Disease in France, 1983-2000: A Population-Based Evaluation // Pediatrics. - 2005. - V. 115. №. 1. - P. 95-101.
242. Kim K., Wang Y., Kirby R.S., Druschel C.M. Prevalence and trends of selected congenital malformations in New York state, 1983 to 2007 // Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. - 2013. - V. 97. № 10. - P. 619-627.
243. Knowles R.L., Bull C., Wren C., Dezateux C. Mortality with congenital heart defects in England and Wales, 1959-2009: exploring technological change through

period and birth cohort analysis // Arch. Dis. Child. - 2012. - V. 97. № 10. - P. 861-865.

244. Koillinen H., Ollikainen V., Rautio J. et al. Linkage and linkage disequilibrium searched for between non-syndromic cleft palate and four candidate loci // J. Med. Genet. - 2003. - V. 40. - P. 464-468.
245. Kondo A., Morota N., Ihara S. et al. Risk factors for the occurrence of spina bifida (a case-control study) and the prevalence rate of spina bifida in Japan // Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol. - 2013. - V. 97. № 9. - P. 610-615.
246. Kuehl K., Loffredo C., Lammer E.J. et al. Association of congenital cardiovascular malformations with 33 single nucleotide polymorphisms of selected cardiovascular disease-related genes // Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol. - 2010. - V. 88. № 2. - P. 101-110.
247. Kurinczuk J.J., Hollowell J., Boyd P.A. et al. Inequalities in infant mortality project briefing paper 4. The contribution of congenital anomalies to infant mortality. Oxford: National Perinatal Epidemiology Unit, 2010. [Электронный документ]. - Режим доступа: www.npeu.ox.ac.uk/infant-mortality.
248. Landrigan P.J., Trasande L., Thorpe L.E. et al. The National Children's Study: A 21-Year Prospective Study of 100 000 American Children // Pediatrics. - 2006. - V. 118. № 5. - P. 2173-2186.
249. Langlois P.H., Scheuerle A., Horel S.A., Carozza S.E. Urban versus Rural Residence and Occurrence of Septal Heart Defects in Texas // Birth Defects Research (Part A): Clin. Mol. Teratol. - 2009. - V. 85. - P. 764-772.
250. Lappin T.R.J., Grier D.G., Thompson A., Halliday H.L. HOX GENES: Seductive Sciense, Mysterious Mechanisms // Ulster. Med. J. - 2006. - V. 75. № 1. - P. 23-31.
251. Lary J.M., Paulozzi L.J. Sex differences in the prevalence of human birth defects: a population-based study // Teratology. - 2001. - V. 64. № 5. - P. 237-251.
252. Lelong N., Thieulin A.C., Vodovar V. et al. Epidemiological surveillance and prenatal diagnosis of congenital anomalies in the Parisian population, 1981-2007 // Arch. Pediatr. - 2012. - V. 19. № 10. - P. 1030-1038.
253. Letra A., Bjork B., Cooper M.E. et al. Association of AXIN2 with Nonsyndromic

Oral Clefts in Multiple Populations // J. Dent. Res. - 2012. - V. 91. № 5. - P. 473-478.

254. Li Z., Ren A., Zhang L. et al. Extremely high prevalence of neural tube defects in a 4-county area in Shanxi Province, China // Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol. - 2006. - V. 76. № 4. - P. 237-240.
255. Limaye N., Boon L.M., Vikkula M. From germline towards somatic mutations in the pathophysiology of vascular anomalies // Hum. Mol. Genet. - 2009. - V.18. R1. - P.65-74.
256. Lin A.E., Rasmussen S.A., Scheuerle A., Stevenson R.E. Clinical Geneticists in Birth Defects Surveillance and Epidemiology Research Programs: Past, Present and Future Roles // Birth Defects Research (Part A): Clin. Mol. Teratol. - 2009. - V. 85. - P. 69-75.
257. Liu S., Joseph K.S., Kramer M.S. et al. Relationship of Prenatal Diagnosis and Pregnancy Termination to Overall Infant Mortality in Canada // JAMA. - 2002. - V. 287. № 12. - P. 1561-1567.
258. López G.E., Dehli R.C., Hevia A.F. et al. Prevalence of neural tube defects in Asturias (Spain): impact of prenatal diagnosis // Sanit. - 2009. - V. 23. № 6. - P. 506-511.
259. Lowry R.B., Johnson C.Y., Gagnon F., Little J. Segregation Analysis of Cleft Lip with or without Cleft Palate in the First Nations (Amerindian) People of British Columbia and Review of Isolated Cleft Palate Etiologies // Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol. - 2009. - V. 85. - P. 568-573.
260. Luquetti D.V., Leoncini E., Mastroiacovo P. Microtia-anotia: a global review of prevalence rates // Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol. - 2011. - V. 91. № 9. - P. 813-822.
261. Maarse W., Rozendaal A.M., Pajkrt E et al. A systematic review of associated structural and chromosomal defects in oral clefts: when is prenatal genetic analysis indicated? // J. Med. Genet. - 2012. - V. 49. - P. 490-498.
262. Mai C.T., Kucik J.E., Isenburg J. et al. Selected birth defects data from population-based birth defects surveillance programs in the United States, 2006 to 2010:

Featuring trisomy conditions // Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol. - 2013. - V. 97. № 11. - P. 709-725.

263. Mallory S.B., Enjolras O., Boon L.M. et al. Congenital Plaque-Type Glomuvenous Malformations Presentingin Childhood // Arch. Dermatol. - 2006. - V. 142. - P. 892-896.
264. Mangold E., Ludwig K.U., Birnbaum S. et al. Genome-wide association study identifies two susceptibility loci for nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate // Nat. Genet. - 2010. - V. 42. - P. 24-26.
265. Mangones T., Manhas A., Visintainer P. et al. Prevalence of congenital cardiovascular malformations varies by race and ethnicity // Int. J. Cardiol. - 2010. - V. 143. № 3. - P. 317-322.
266. Marcano A.C.B., Doudney K., Braybrook C. et al. TBX22 mutations are a frequent cause of cleft palate // J. Med. Genet. - 2004. - V. 41. - P. 68-74.
267. Marelli A.J., Mackie A.S., Ionescu-Ittu R. et al. Congenital Heart Disease in the General Population. Changing Prevalence and Age Distribution // Circulation. - 2007. - V. 115. - P. 163-172.
268. Marionabc E., Tivaneb A., Voicuc S. et al. Prevalence of congenital heart disease in schoolchildren of sub-Saharan Africa, Mozambique // Int. J. Cardiol. - 2006. - V. 3. - P. 440-441.
269. Massin M.M., Astadisko I., Dessy H. Noncardiac comorbidities of congenital heart disease in children // Acta Paediatrica. - 2007. - V. 96. - P. 753-755.
270. Mavrogenis S., Czeizel A.E. Trends in the prevalence of recorded isolated hypospadias in Hungarian newborn infants during the last 50 years, a population-based study // Reprod Toxicol. - 2013. - V. 42. - P. 251-252.
271. Milerad J., Larson O., Hagberg C., Ideberg M. Associated malformations in infants with cleft lip and palate: a prospective, population-based study // Pediatrics. - 1997. - V. 100. - P. 180-186.
272. Minks J., Robinson W.P., Brown C.J. A skewed view of X chromosome inactivation // J. Clin. Invest. - 2008. - Vol. 118. № 1. - P. 20-23.
273. Mirfazeli A., Kaviany N., Hosseinpour K.R., Golalipour M.J. Incidence of cleft lip

and palate in gorgan - northern Iran: an epidemiological study // Oman Med. J. - 2012. - V. 27. № 6. - P. 461-464.

274. Mitchell A., Pangilinan F., Van der Meer J. et al. Uncoupling protein 2 polymorphisms as risk factors for NTDs // Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol. - 2009. - V. 85. № 2. - P. 156-160.
275. Miyague N.I., Cardoso S.M., Meyer F. et al. Epidemiological study of congenital heart defects in children and adolescents. Analysis of 4538 cases // Arg. Bras. Cardiol. - 2003. - V. 80. № 3. - P. 274-278.
276. Mohamed M.A., Aly H. Birth region, race and sex may affect the prevalence of congenital diaphragmatic hernia, abdominal wall and neural tube defects among US newborns // J. Perinatol. - 2012. - V. 32. № 11. - P. 861-868.
277. Morris J.K., Wald N.J. Prevalence of neural tube defect pregnancies in England and Wales from 1964 to 2004 // J. Med. Screen. - 2007. - V. 14. - P. 55-59.
278. Munch T.N., Rostgaard K., Rasmussen M.L. et al. Familial aggregation of congenital hydrocephalus in a nationwide cohort // Brain. - 2012. - V. 135. № 8. - P. 2409-2415.
279. Muncke N., Jung C., Rudiger H. et al. Missense Mutations and Gene Interruption in PROSIT240, a Novel TRAP240-Like Gene, in Patients With Congenital Heart Defect (Transposition of the Great Arteries) // Circulation. - 2003. - V. 108. - P. 2843-2850.
280. Murray J.C. Gene/environment causes of cleft lip and/or palate // Clin. Genet. - 2002. - V. 61. - P. 248-256.
281. Nassar N., Bower C., Barker A. Increasing prevalence of hypospadias in Western Australia, 1980-2000 // Arch. Dis. Child. - 2007. - V. 92. № 7. - P. 580-584.
282. Natsume N., Kawai T., Kohama G. et al. Incidence of cleft lip or palate in 303738 Japanese babies born between 1994 and 1995 // Br. J. Oral. Maxillofac. Surg. - 2000. - V. 38. - P. 605-607.
283. Nazarenko L.P., Rudko A.A., Puzyrev K.V. et al. The results of the Pilot Project s for the prenatal diagnostics of fetal malformations in Tomsk region // Journal of Human Genetics. - 2012. - V. 20. Suppl. 1. - P. 154-155.

284. Nembhard W.N., Salemi J.L., Hauser K.W., Kornosky J.L. Are There Ethnic Disparities in Risk of Preterm Birth among Infants Born with Congenital Heart Defects? // Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol. - 2007. - V. 79. - P. 754-764.
285. OMIM ™, Online Mendelian Inheritance in Man, Cerebrofaciothoracic dysplasia. [Электронный документ]. - Режим доступа: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=213980.
286. OMIM ™, Online Mendelian Inheritance in Man, Van der Woude syndrome. [Электронный документ]. - Режим доступа: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=119300.
287. Online Mendelian Inheritance in Men [Электронный документ]. Режим доступа: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez
288. Óskarsdóttir S., Vujic M., Fasth A. Incidence and prevalence of the 22q11 deletion syndrome: a population-based study in Western Sweden // Arch. Dis. Child. - 2004. - V. 89. - P. 148-151.
289. Pedersen R.N., Calzolari E., Husby S. et al. Oesophageal atresia: prevalence, prenatal diagnosis and associated anomalies in 23 European regions // Arch. Dis. Child. - 2012. - V. 97. № 3. - P. 227-232.
290. Peller A.J., Westgate M.-N., Holmes L.B. Trends in Congenital Malformations, 1974-1999: Effect of Prenatal Diagnosis and Elective Termination // Obst. Gynecol. - 2004. - V. 104. - P. 957-964.
291. Pierik F.H., Burdorf A., Nijman J.M.R. et al. A higt hypospadias rate in The Netherlands // Hum. Reprod. - 2002. - V. 17. № 4. - P. 1112-1115.
292. Portnoï M.F. Microduplication 22q11.2: a new chromosomal syndrome // Eur. J. Med. Genet. - 2009. - V. 52. - P. 88-93.
293. Postma A.V., van Engelen K., van de Meerakker J. et al. Mutations in the sarcomere protein gene MYH7 in Ebstein's anomaly // Circulation Cardiovascular Genetics. - 2011. - V. 4. № 1. - P. 43-50.
294. Quelin C., Saillour Y., Poirier K. et al. Focal polymicrogyria are associated with submicroscopic chromosomal rearrangements detected by CGH microarray analysis // Eur. J. Med. Genet. - 2012. - V. 55. № 10. - P. 527-530.

295. Rahi J.S. Ascertainment of children with congenital cataract through the National Congenital Anomaly System in England and Wales // Br. J. Ophthalmol. - 2001. - V. 85. - P. 1049-1051.
296. Rahi J.S., Dezateux C. Measuring and interpreting the incidence of congenital ocular anomalies: lessons from a national study of congenital cataract in the UK // Ivestigative Ophthalmology & Visual Science. - 2001. - V. 42. № 7. - P. 1444-1448.
297. Reefhuis J., de Walle H.E.K., Cornel M.C. Artefactual increasing frequency of omphaloceles in the Northern Netherlands: lessons for systematic analysis of apparent epidemics // Am. J. Epidemiol. - 1999. - V. 28. - P. 258-262.
298. Richard-Tremblay A.A., Sheehy O., Berard A. Annual trends in use of periconceptional folic Acid and birth prevalence of major congenital malformations // Cur. Drug. Saf. - 2013. - V. 8. № 3. - P. 153-161.
299. Richmond S., Atkins J. A population-based study of the prenatal diagnosis of cogenital malformation over 16 years // Int. J. Obst. Gynaecol. - 2005. - V. 112. - P. 1349-1357.
300. Rooney D.E., Czepulkowski B.H. Human cytogenetics. A practical approach. - New York: Oxford University Press, 1992. - V. 1. - 274 p.
301. Sani M.U., Mukhtar-Yola M., Karaye K.M. Spectrum of Congenital Heart Disease in a Tropical Enviroment An Echocardiography Study // J. Nation. Med. Assoc. - 2007. - V. 99. № 6. - P. 665-669.
302. Sarfarazi M., Akarsu A.N., Sayli B.S. Localisation of the syndactyly type II (synpolydactyly) locus to 2q31 region and identification of tight linkage to HOXD8 intragenic marker // Hum. Mol. Genet. - 1995. - V. 4. № 8. - P. 1453-1458.
303. Sawardekar K.P. Profile of major congenital malformations at Nizwa Hospital, Oman: 10-year review // J. Paediatr. Child Health. - 2005. - V. 41. - P. 323-330.
304. Saxena A. Congenital heart disease in India: A status report // Indian J. Pediatr. - 2005. - V. 72. - P. 595-598.
305. Sayli B.S., Akarsu A.N., Sayli U. et al. A large Turkish kindred with syndactyly

type II (synpolydactyly). Field investigation, clinical and pedigree data // J. Med. Genet. - 1995. - V. 32. № 6. - P. 421-434.

306. Schimmelpenning G.W. Klinischer Beitrag zur Symptomatologie der Phakomatosen // Fortschr. Rőntgenstr. - 1957. - V. 87. - P. 716-720.
307. Schinzel A. Catalogue of unbalanced chromosome aberrations in man // Berlin; New Jork: Walter de Gruyter, 2001. - P. 372-373.
308. Schmidt M., Du Sart D. Functional Disomies of the X Chromosome Influence the Cell Selection and Hence the X Inactivation Pattern in Females With Balanced X-Autosome Translocations: A Review of 122 Cases // J. Med. Genet. - 1992. - V. 42. - P. 161-169.
309. Schnack T.H., Zdravkovic S., Myrup C. et al. Familial Aggregation of Cryptorchidism—A Nationwide Cohort Study // Am. J. Epidemiol. - 2008. - V. 167. № 12. - P. 1453-1457.
310. Schwedler G., Lindinger A., Lange P.E. et al. Frequency and spectrum of congenital heart defects among live births in Germany: a study of the Competence Network for Congenital Heart Defects // Clin. Res. Cardiol. - 2011. - V. 100. № 12. - P. 1111-1117.
311. Scott E.W., Paju U. Maternal smoking and the risk of congenital birth defects: a cohort study // J. Am. Board Fam. Pract. - 2001. - V. 14. № 5. - P. 330-334.
312. Serrano T., Chevrier C., Muitigner L. et al. International geographic correlation study of the prevalence of disorders of male reproductive health // Hum. Reprod. - 2013. - V. 28. № 7. - P. 1974-1986.
313. Shang Y., Zhao H., Niu B. et al. Correlation of polymorphism of *MTHFR*s and *RFC-1* genes with neural tube defects in China // Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol. - 2008. - V. 82. № 1. - P. 3-7.
314. Shi L.M., Chia S.E., Chan OY. et al. Prevalence of birth defects and parental work in Singapore live births from 1994 to 1998: a population-based study // Occup. Med. - 2002. - V. 52. № 6. - P. 325-331.
315. Shi M., Mostowska A., Jugessur A. et al. Identification of microdeletions in candidate genes for cleft lip and/or palate // Birth Defects Res. A Clin. Mol.

Teratol. - 2009. - V. 85. № 1. - P. 42-51.

316. Shin M., Besser L.M., Kucik J.E. et al. Prevalence of Down Syndrome Among Children and Adolescents in 10 Regions of the United States // Pediatrics. - 2009. - V. 124. № 6. - P. 1565-1571.
317. Singh D., Wander G.S., Singh R.J. Gender equality in India for children with congenital heart disease: looking for answers // Heart. - 2011. - V. 97. № 23. - P. 1897-1898.
318. Šípek A., Gregor V., Horáček J. et al. Prevalence of selected congenital anomalies in the Czech Republic: renal and cardiac anomalies and congenital chromosomal aberrations // Epidemiol. Mikrobiol. Imunol. - 2013. - V. 62. № 3. - P. 112-128.
319. Smitha R., Karat S.C., Narayanappa D. et al. Prevalence of congenital heart diseases in Mysore // Indian J of Human Genetics. - 2006. - V. 12. - P. 11-16.
320. Souza J., Raskin S. Clinical and epidemiological study of orofacial clefts // J. Pediatr. (Rio J.). - 2013. - V. 89. № 2. [Электронный документ]. - Режим доступа: http://dx.doi.org/10.1016/j.jped.2013.03.010.
321. Speicher M.R, Carter N.P. The new cytogenetics: blurring the boundaries with molecular biology // Nat. Rev. Genet. - 2005. - V. 6. - P. 782-792.
322. StatSoft, Inc. STATISTICA for Windows (Computer program manual). Tulsa, OK: StatSoft, Inc., 1999. [Электронный документ]. - Режим доступа: http://www.statsoft.com.
323. Suleiman A.M., Hamzah S.T., Abusalab M.A., Samaan K.T. Prevalence of cleft lip and palate in a hospital-based population in the Sudan // Int. J. Paediatr. Dent. - 2005. - V. 15. № 3. - P. 185-189.
324. Sun G., Xu Z.M., Liang J.F. et al. Twelve-year prevalence of common neonatal congenital malformations in Zhejiang Province, China // World J. Pediatr. - 2011. - V. 7. № 4. - P. 331-336.
325. Surveillance of Congenital Anomalies in Europe, EUROCAT Central Registry. University of Ulster, 2010. - 63 p.
326. Swartz R.A., Jozwiak S. Epidermal Nevus Syndrome // Электронный журнал «eMedicine World Medical Library». [Электронный документ]. Режим доступа:

http://www.emedicine.com/

327. Szabó N., Gergev G., Valek A. et al. Birth prevalence of neural tube defects: a population-based study in South-Eastern Hungary // Childs Nerv. Syst. - 2013. - Vol. 29. № 4. - P. 621-627.
328. Tagliabue G., Tessandori R., Caramaschi F. et al. Descriptive epidemiology of selected birth defects, areas of Lombardy, Italy, 1999 // Population Health Metrics. - 2007. - V. 25. № 5. - P. 4.
329. Tan H.L., Glen E.A., Topf A.L. et al. 132 Non-synonymous *SMAD6* mutations impaired inhibition of bmp signalling in patients with congenital cardiovascular malformation // Heart - 2011. - Vol. 97. - A75.
330. Tomita-Mitchell A., Mahnke D.K., Struble C.A. et al. Human gene copy number spectra analysis in congenital heart malformations // Physiol. Genomics. - 2012. - V. 44. № 9. - P. 518-541.
331. Toppari J., Kaleva M., Virtanen H.E. Trends in the incidence of cryptorchidism and hypospadias, and methodological limitations of registry-based data // Hum. Reprod. - 2001. - V. 7. - P. 282-286.
332. Tsai YU-H., Gariepy C.E. Dinamic Changes in the Proximal Gut Neural Crest Stem Cell Population Are Associated with Successful Development of the Distal Enteric Nervous System in Rats // Pediatric Research. - 2005. - V. 58. - P. 636-643.
333. Van der Linde D., Konings E.E.M., Slager M.A. et al. Birth Prevalence of Congenital Heart Disease Worldwide. A Systematic Review and Meta-Analysis // J Am Coll Cardiol. - 2011. - V. 58. № 21. - P. 2241-2247.
334. Van der Zanden L.F., van Rooij I.A., Feitz W.F. et al. Aetiology of hypospadias: a systematic review of genes and environment // Hum. Reprod. Update. - 2012. - V. 18. № 3. - P. 260-283.
335. Van Rooij I.A., Van der Zanden L.F., Brouwers M.M. et al. Risk factors for different phenotypes of hypospadias: results from a Dutch case-control study // BJU Int. - 2013. - V. 112. № 1. - P. 121-128.
336. Van Tongeren M., Nieuwenhuijsen M.J., Gardiner K. et al. A job-exposure matrix

for potential endocrine-disrupting chemicals developed for a study into the association between maternal occupational exposure and hypospadias // Ann. Occup. Hyg. - 2002. - V. 46. № 5. - P. 465-477.

337. Vieira T.P., Sgardioli I.C., Gil-da-Silva-Lopes V.L. Genetics and public health: the experience of a reference center for diagnosis of 22q11.2 deletion in Brazil and suggestions for implementing genetic testing // J. Community Genet. - 2013. - V. 4. № 1. - P. 99-106.
338. Virtanen H.E. Toppari J. Epidemiology and pathogenesis of cryptorchidism // Hum. Reprod. Update. - 2008. - V. 14. № 1. - P. 49-58.
339. Vogel P., Read R.W., Hansen G.M. et al. Congenital Hydrocephalus in Genetically Engineered Mice // Veter. Pathol. - 2012. - V. 49. № 1. - P. 166-181.
340. Volpe M.V., Archavachotikul K., Bhan I. et al. Association of Bronchopulmonary sequestration with expression of the homeobox protein Hoxb-5 // J. Pediatr. Surg. - 2000. - V. 35. № 12. - P. 1817-1819.
341. Vrijheid M., Armstrong B., Dolk H., van Tongeren M., Botting B. Risk of hypospadias in relation to maternal occupational exposure to potential endocrine disrupting chemicals. // Occup. Eviron. Med. 2003. Vol. 60. P. 543-550.
342. Wang J., Liu C., Zhao H. et al. Association Between a 45-bp 3′Untranslated Insertion/Deletion Polymorphism in Exon 8 of UCP2 Gene and Neural Tube Defects in a High-Risk Area of China // Reproductive Sciences. - 2011. - V. 18. № 6. - P. 556-560.
343. Waters J.J., Campbell P.L., Crocker A.J., Campbell C.M. Phenotypic effects of balanced X-autosome translocations in females: a retrospective survey of 104 cases reported from UK laboratories // Hum. Genet. - 2001. - V. 108. № 4. - P. 318-327.
344. Watkins M.L., Rasmussen S.A., Honein M.A. et al. Maternal obesity and risk for birth defects // Pediatrics. - 2003. - V. 111. - P. 1152-1158.
345. Waxler J.L., Cherniske E.M., Dieter K. et al. Hearing from parents: the impact of receiving the diagnosis of Williams syndrome in their child // Am. J. Med. Genet. A. - 2013. - V. 161. A 3. - P. 534-541.
346. Wellesley D., Boyd P., Dolk H., Pattenden S. An aetiological classification of birth

defects for epidemiological research // J. Med. Genet. - 2005. - V. 42. - P. 54-57.

347. Wellesley D., Dolk H., Boyd P.A. et al. Rare chromosome abnormalities, prevalence and prenatal diagnosis rates from population-based congenital anomaly registers in Europe // Eur. J. Hum. Genet. - 2012. - V. 20. № 5. - P. 521-526.
348. Wren C., Richmond S., Donaldson L. Temporal variability in birth prevalence of cardiovascular malformations // Heart. - 2000. - V. 83. - P. 414-419.
349. Wu J., Morris J.K. Trends in maternal age distribution and the live birth prevalence of Down's syndrome in England and Wales: 1938-2010 // Eur. J. Hum. Genet. - 2013. - V. 21. № 9. - P. 943-947.
350. Xiao K.Z. Epidemiology of neural tube defects in China // Zhonghua Yi Xue Za Zhi. - 1989. - V. 69. № 4. - P. 189-191.
351. Xu L., Li X., Dai L. et al. Assessing the trend of gastroschisis prevalence in China from 1996 to 2007 using two analytical methods // Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol. - 2011. - V. 91. № 3. - P. 177-184.
352. Ye R.W., Li S., Zheng J.C. et al. Prevalence of neural tube defects at birth in 30 counties and cities of China, 1993-2000 // J. Peking Univ (Health Science). - 2002. - V. 34. - P. 204-209.
353. Yu Z., Xi Y., Ding W. et al. Congenital heart disease in a Chinese hospital: pre- and postnatal detection, incidence, clinical characteristics and outcomes // Pediatr. Int. - 2011. - V. 53. № 6. - P. 1059-1065.
354. Yuasa M., Kishi R. Profile and issues of prospective birth cohort in Japan // Nihon Eiseigaku Zasshi. - 2009. - V. 64. № 4. - P. 774-781.
355. Zhu H., Wicker N.J., Shaw G.M. et al. Homocysteine remethylation enzyme polymorphisms and increased risks for neural tube defects // Mol. Genet. Metab. - 2003. - V. 78. № 3. - P. 216-221.
356. Zori R.T., Gray B.F., Bent-Williams A. et al. Preaxial acrofacial dysostosis (Nager syndrome) associated with an inherited and apparently balanced X;9 translocation: prenatal and postnatal late replication studies // J. Med. Genet. - 1993. - V. 46. № 4. - P. 379-383.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1.

Таблица 1

Национальный состав и степень урбанизации населения Российской Федерации (%) по результатам переписи 2010 года (http://worldgeo.ru/russia/)

Национальность	**Территории Российской Федерации ***										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
	Национальный состав										
Русские	95,21	36,32	92,88	96,34	94,14	89,35	93,47	90,82	95,58	86,56	20,11
Украинцы	2,05	1,35	3,83	1,47	3,10	2,69	2,22	0,76	0,09	2,57	0,27
Белорусы	0,77		0,32	0,56	0,21	0,60	0,63	0,19	0,32	0,51	
Татары	0,24	24,14				0,41	0,41	2,89	0,37	0,50	0,19
Азербайджанцы	0,23		0,30	0,17	0,18	0,37					
Чуваши	0,14	2,86									
Армяне			0,52	0,26	0,37	2,50	0,68		0,20	5,36	
Турки			0,26			0,64					
Цыгане				0,26	0,20		0,31		0,21		
Евреи				0,17							
Башкиры		29,76									
Марийцы		2,58						2,59			
Мордва		0,63									
Удмурты								1,19			
Греки										0,52	
Даргинцы											
Ногайцы											
Грузины										0,40	
Эвены											
Эвенки											
Коряки											
Ингуши											
Осетины											
Кумыки											
Немцы											
Казахи											
Коми-пермяки											
Коми											0,46
Якуты											
Буряты											
Тувинцы											77,02
Корейцы											
Хакасы											0,40
Киргизы											0,17
Городское население	75,9	60,4	66,1	69,1	63,7	67,2	76,3	74,0	69,8	52,9	53,1
Сельское население	24,1	39,6	33,9	30,9	36,3	32,8	23,7	26,0	30,2	47,1	46,9

***Примечание*:** в таблице не указаны этнические группы, составляющие менее 0,1% населения территориальных образований.

***** 1 – Архангельская область; 2 – Башкортостан; 3- Белгородская область, 4- Брянская область; 5 – Воронежская область; 6 – Ростовская область; 7 – Калужская область; 8 – Кировская область; 9 – Костромская область; 10 – Краснодарский край; 11 – Республика Тыва (Тува).

Продолжение таблицы 1

Национальный состав и степень урбанизации населения Российской Федерации (%) по результатам переписи 2010 года (http://worldgeo.ru/russia/)

Национальность	**Территории Российской Федерации ***										
	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
	Национальный состав										
Русские	95,87	95,83	80,18	91,00	94,96	93,01	83,47	73,94	85,18	94,59	83,60
Украинцы	1,69	1,10	9,89	2,23	0,69	1,26	3,75	3,53	0,92	1,03	1,87
Белорусы	0,23	0,23	1,19	0,64		0,31	0,44			0,29	
Татары			1,10	0,80	1,44	1,04	2,30	7,61	4,84	0,45	3,95
Азербайджанцы	0,16	0,28			0,24						
Чуваши					0,32						3,13
Армяне	0,48	0,44		0,60	0,31	0,29	0,32			0,36	0,67
Турки											
Цыгане	0,19	0,26									
Евреи											
Башкиры								2,42	1,44		
Марийцы											
Мордва				0,33	0,71			2,41		0,59	2,65
Удмурты									0,93		
Греки											
Даргинцы											
Ногайцы											
Грузины											
Эвены			0,38								
Эвенки											
Коряки			0,49								
Ингуши			0,44								
Осетины											
Кумыки											
Немцы						1,76	3,67	0,83			
Казахи						0,43	3,93	5,76			
Коми-пермяки									3,67		
Коми											
Якуты											
Буряты											
Тувинцы											
Корейцы											
Хакасы											
Киргизы											
Городское население	65,2	63,7	95,4	80,1	78,9	77,3	71,5	59,6	75,0	70,9	80,2
Сельское население	34,8	36,3	4,6	19,9	21,1	22,7	28,5	40,4	25,0	29,1	19,8

***Примечание*:** в таблице не указаны этнические группы, составляющие менее 0,1% населения территориальных образований.

***** 12 – Курская область; 13 – Липецкая область; 14 – Магаданская область; 15 – Московская область; 16 – Нижегородская область; 17 – Новосибирская область. 18 – Омская область; 19 – Оренбургская область; 20 – Пермская область; 21 – Рязанская область; 22 – Самарская область.

Окончание таблицы 1

Национальный состав и степень урбанизация населения Российской Федерации (%) по результатам переписи 2010 года (http://worldgeo.ru/russia/)

Национальность	**Территории Российской Федерации ***										
	23	**24**	**25**	**26**	**27**	**28**	**29**	**30**	**31**	**32**	**33**
	Национальный состав										
Русские	84,73	85,94	41,15	84,28	89,23	23,19	81,60	82,38	60,12	26,53	95,15
Украинцы	1,87	2,52	3,65	3,99	1,24	0,73	1,68	1,66	0,73	0,49	0,96
Белорусы	1,17			1,00							0,31
Татары	0,76	2,16	1,13	1,25	3,75			8,07	6,96	2,77	0,45
Азербайджанцы		0,62							0,25		0,41
Чуваши								0,85		67,69	
Армяне	0,41	0,94				2,41	5,46				0,44
Турки											
Цыгане							0,70				
Евреи	0,78										
Башкиры					0,83				0,28		
Марийцы					0,62				0,57	0,27	
Мордва		0,62		0,54						1,22	
Удмурты									29,33		
Греки							1,25				
Даргинцы							1,47				
Ногайцы							0,76				
Грузины						1,52					
Эвены			1,23								
Эвенки			1,92								
Коряки											
Ингуши						3,02					
Осетины						62,70					
Кумыки						1,78					
Немцы					1,50			1,23			
Казахи		2,94						0,98			
Коми-пермяки											
Коми											
Якуты			45,54								
Буряты			0,77								
Тувинцы											
Корейцы				5,41							
Хакасы											
Киргизы											
Городское население	100,0	74,5	64,1	79,7	83,9	63,8	57,2	60,3	69,2	58,8	82,2
Сельское население	0,0	25,5	35,9	20,3	16,1	36,2	42,8	39,7	30,8	41,2	17,8

***Примечание*:** в таблице не указаны этнические группы, составляющие менее 0,1% населения территориальных образований.

***** 23 – г. Санкт-Петербург; 24 – Саратовская область; 25 – Саха (Якутия); 26 – Сахалинская область; 27 – Свердловская область; 28 – Северная Осетия-Алания; 29 – Ставропольский край; 30 – Тюменская область; 31 – Удмуртия; 32 – Чувашия; 33 – Ярославская область.

БЛАГОДАРНОСТИ

Автор считает своим приятным долгом выразить глубокую благодарность д-ру мед. наук, профессору, академику РАН, директору ФГБУ «НИИ медицинской генетики» СО РАМН Валерию Павловичу Пузыреву за предоставленную возможность выполнения диссертационной работы.

Автор выражает искреннюю благодарность за помощь в написании работы, советы и критические замечания, а также неоценимую помощь в консультативной работе научному консультанту д-ру медицинских наук, профессору Людмиле Павловне Назаренко.

Автор считает своим долгом выразить глубокую признательность за ценные замечания и рекомендации д-ру биологических наук, профессору Аксане Николаевне Кучер.

Автор выражает огромную благодарность сотрудникам лаборатории наследственной патологии канд. мед. наук Салюковой Ольге Александровне и Фадюшиной Светлане Валерьевне за помощь при сборе материала для исследования. Автор признательна всем сотрудникам ФГБУ «НИИ медицинской генетики» СО РАМН за методическую помощь и ценные советы при обсуждении результатов работы.

Автор выражает благодарность ученому секретарю диссертационного совета канд. биол. наук Хитринской Ирине Юрьевне за методическую помощь в подготовке документов к защите.

Особую благодарность автор выражает заведующей Медико-генетической консультацией ГБУЗ РХ "Клинический центр планирования семьи и репродукции" (г. Абакан, Республика Хакасия) Тогочаковой Ольге Кирилловне за организационную помощь при сборе материала для исследования.