

На правах рукописи

**ПАНКОВА
Елена Евгеньевна**

**ЭПИДЕМИОЛОГИЯ
ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ
В КРАСНОДАРСКОМ КРАЕ**

03.00.15 – генетика

**Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Томск – 2009

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении Высшего профессионального образования «Кубанский государственный медицинский университет Росздрава», г. Краснодар.

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор
Голубцов Виктор Иванович

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, профессор
Ковалев Игорь Александрович
кандидат медицинских наук
Минайчева Лариса Ивановна

Ведущая организация: ГОУ ВПО «Новосибирский
государственный медицинский
университет Росздрава»

Защита состоится «___» _____ 2009 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета ДМ 001.045.01 при Учреждении Российской академии медицинских наук НИИ медицинской генетики СО РАМН по адресу: 634050, г. Томск, Набережная р. Ушайки, д.10.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Учреждения Российской академии медицинских наук НИИ медицинской генетики СО РАМН, г. Томск.

Автореферат разослан «___» _____ 2009 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор биологических наук

Кучер А.Н.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Врожденные пороки развития (ВПР) характеризуются генетической гетерогенностью, мультифакториальной этиологией и зачастую спорадичностью возникновения, что указывает на актуальность их изучения в различных регионах мира. С научной точки зрения генетико-эпидемиологические исследования позволяют не только оценить распространенность и структуру врожденной патологии, но и вскрыть причинные механизмы их возникновения. Подобного рода исследования представляют не только научный, но и практический интерес для планирования профилактических мероприятий в системе здравоохранения.

Планирование и проведение профилактических мероприятий, направленных на снижение частоты рождения детей с врожденными пороками развития, должно опираться на данные эпидемиологических исследований, основным источником которых является мониторинг ВПР [Демикова Н.С., 2005]. Результаты 10-летнего мониторинга в Российской Федерации показали достаточно широкие колебания частот в регионах: от 13,1‰ в Санкт-Петербурге [Романенко О.П., 2009] до 43,6‰ в республике Северная-Осетия [Лагкуева Ф.К. и соавт., 2009]. Вариабельность распространенности ВПР может быть отражением истории формирования популяций и эколого-антропогенных условий их проживания, а также обусловлена различными подходами к регистрации врожденной патологии и формированию выборок, разным уровнем развития пренатальной диагностики и использования инструментальных методов исследования для выявления ВПР в регионах.

В связи с разработкой эффективных подходов диагностики и профилактики врожденных пороков развития с использованием методов пренатальной и предиктивной медицины, полученные данные о частоте и структуре ВПР во многих регионах не отражают истинной картины. В ряде исследований показано, что более 50% случаев дефектов невральнoй трубки элиминируются после пренатального выявления [Минайчева Л.И. и соавт., 2007; Жученко Л.А. и соавт., 2008]. С медицинской точки зрения это ведет к снижению уровня детской заболеваемости, смертности и инвалидности. С научной – приводит к занижению частот регистрируемых пороков среди новорожденных, изменению спектра зарегистрированной патологии, неправильной интерпретации данных об эффективности пренатальной диагностики, затрудняет установление факторов риска и возможных тератогенов. Поэтому, для эффективной реализации задач генетического мониторинга наряду с врожденными пороками развития у новорожденных необходимо учитывать и анализировать случаи ВПР у плодов, диагностированных при проведении пренатальной диагностики и элиминированных по медицинским показаниям на различных сроках беременности.

В настоящее время в литературе обсуждается, что нарушение в фолатном цикле, в том числе обусловленное полиморфизмом С677Т в гене 5,10-метилентетрагидрофолат редуктазы (*MTHFR*) может приводить к повышенной

вероятности развития дефектов нервной трубки (ДНТ), хромосомных аномалий (ХА), и других врожденных пороков развития у потомства. Принимая во внимание неоднозначность полученных результатов [Brandalize A.P. et al., 2007; Candito M. et al., 2008] и вариабельность по гену *MTHFR*, которой отличаются представители разных популяций [G-Rodriguez R.M. et al., 2006], небезынтересным представляется анализ влияния генотипов по данному полиморфизму на распространенность ВПР в разных этно-территориальных группах.

Ранее проведенное исследование по эпидемиологии ВПР в Краснодарском крае определило частоту врожденных пороков развития среди новорожденных составляющую 18,6‰ [Матулевич С.А., 2005]. Комплексные генетико-эпидемиологические исследования среди новорожденных и плодов с учетом территориально-этнических особенностей многонационального региона, которым является Краснодарский край, до настоящего времени не проводилось. Результаты настоящего исследования позволят не только прогнозировать ожидаемые уровни ВПР, но и планировать адекватные профилактические мероприятия по их снижению.

Цель исследования: провести эпидемиологическое исследование врожденных пороков развития среди новорожденных и плодов в Краснодарском крае, изучить факторы, влияющие на их распространенность.

Задачи исследования:

1. Определить частоту врожденных пороков развития среди новорожденных и плодов в Краснодарском крае за десятилетний период (1998-2007гг).
2. Изучить структуру, особенности распространения и динамику врожденных пороков развития на территории Краснодарского края.
3. Оценить зависимость частоты различных форм ВПР от демографических показателей (возраст матери и национальная принадлежность родителей, пол новорожденного) и годового сезонного цикла, рассчитать величины относительных рисков по врожденным порокам развития с учетом изученных показателей.
4. Исследовать полиморфный вариант С677Т гена *MTHFR* и провести сравнительный анализ частот генотипов у женщин, родивших детей с дефектами нервной трубки, неклассифицированными комплексами множественных врожденных пороков развития, хромосомной аномалией (трисомия 18 и 21) и в контрольной группе.
5. Оценить эффективность пренатальной диагностики в профилактике врожденных пороков развития у новорожденных в Краснодарском крае.

Научная новизна: Впервые на основе базы данных регионального регистра ВПР в Краснодарском крае получены показатели частоты и охарактеризована структура врожденных пороков развития у новорожденных и элиминированных плодов.

Установлено неравномерное распределение врожденной патологии на территории Краснодарского края между регионами, объединившими административные территории по идентичности экологического,

экономического и социального развития. Частота пороков в Южной (10,57‰) и Приазовской (9,90‰) зонах статистически значимо выше частот этой патологии в Центральной (9,08‰), Причерноморской (8,09‰), Северной (7,74‰) и Восточной (7,66‰) зонах края.

Установлены межэтнические отличия по частоте отдельных форм врожденной патологии (частоты анэнцефалии, спинномозговой грыжи, МВПР у новорожденных греческой и армянской национальности статистически достоверно выше базовых) и сезонный характер распространенности анэнцефалии.

Впервые для популяции Краснодарского края охарактеризованы демографические показатели (возраст матери, пол новорожденного), влияющие на частоту пороков развития, определены величины относительного риска.

На территории КК впервые установлена высокая частота Т аллеля полиморфного варианта С677Т гена *MTHFR* в группе женщин, родивших детей с дефектами нервной трубки, множественными врожденными пороками развития и хромосомной патологией по сравнению с контрольной группой.

Практическая значимость: На основе единого методологического подхода к сбору и регистрации сведений по ВПР с использованием алгоритмов мониторинга среди новорожденных, дополненного информацией медико-генетической и пренатально-диагностической службами практического здравоохранения, в Краснодарском крае впервые сформирован общий регистр врожденных пороков развития у новорожденных и плодов, позволяющий оценивать их частоту, структуру и динамику. Полученные данные используются для разработки регионально ориентированных программ профилактической направленности, при планировании специализированной помощи детям с врожденными пороками развития. Созданный Краснодарский краевой регистр ВПР позволяет эффективно оказывать помощь семьям с врожденной патологией, включая медико-генетическое консультирование и периконцепционную профилактику.

Пренатальное выявление ВПР, диспансеризация семей из групп высокого риска по рождению ребёнка с врожденными пороками развития, с учётом результатов настоящего исследования, проспективное медико-генетическое консультирование позволит снизить младенческую смертность и инвалидность, обусловленную указанной патологией.

Положения, выносимые на защиту:

1. Созданная региональная мониторинговая система регистрации пороков развития среди новорожденных и плодов обеспечивает получение наиболее точных данных о популяционных частотах и структуре ВПР. Базовые частоты пороков развития в популяции Краснодарского края находятся в пределах средних значений, характерных для популяций России и европейских стран. Неравномерное распространение врожденной патологии на территории края обусловлено своеобразием этнического распределения населения.
2. Частота пороков развития в Краснодарском крае, подлежащих строгому учету (в этиологии которых доля мутационной компоненты значительна),

достаточно стабильна на протяжении 10-летнего периода исследования. Установлена зависимость частоты ВПР от годового сезонного цикла, с наибольшим значением в июне-июле, наименьшим – в феврале.

3. Фактором риска рождения детей с ВПР является возраст матери, и характер установленной зависимости отличается для разных форм ВПР. Для разных форм врожденной патологии характерно разное соотношение полов.
4. Гомозиготный ТТ и гетерозиготный генотип СТ полиморфного варианта С677Т гена *MTHFR* у матери, является генетическим фактором риска формирования ВПР у потомства на территории Краснодарского края.
5. Мониторинг ВПР и действующая система пренатальной диагностики в Краснодарском крае уменьшают частоту врожденных пороков развития среди новорожденных.

Апробация работы. Результаты работы доложены и обсуждены на научно-практических конференциях «Медицина будущего» (г. Сочи, 2002) и «Современные достижения клинической генетики» (г. Москва, 2003), межкафедральном заседании Кубанского государственного медицинского университета (г. Краснодар, 2007), межлабораторном семинаре НИИ медицинской генетики СО РАМН (г. Томск, декабрь 2008), VIII Российском конгрессе «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии» (г. Москва, 2009).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 13 научных работ, из них 4 работы в журналах, рекомендуемых ВАК МОН РФ.

Объем и структура диссертации. Диссертационная работа изложена на 186 страницах машинописного текста, иллюстрирована 38 таблицами и 23 рисунками, состоит из введения, 3 глав, заключения, выводов и приложения. Список использованной литературы включает 253 источника, из них 102 иностранных авторов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на территории Краснодарского края (КК), охватывая все 44 территориально - административных района. Период исследования составил 10 лет: с 1998 по 2007 годы.

Основными объектами исследования явились новорожденные дети (живо- и мертворожденные) и элиминированные плоды с изолированными и множественными врожденными пороками развития, родившиеся у жительниц КК за изучаемый период. Для оценки частоты зарегистрированной патологии использовались данные из отчетной формы «Сведения о родившихся», которая представляла собой информацию о количестве родившихся в регионе.

Материал для данного исследования был получен при проведении мониторинга врожденных пороков развития в Краснодарском крае. Всего проанализировано 12470 извещений, в том числе из родильных учреждений - 6239, детских поликлиник - 4338, детских стационаров - 1492, и прозектур - 1252, а также – 5344 амбулаторных карт медико-генетической консультации беременных женщин и детей с ВПР. В таблице 1 представлен объем наблюдения по годам исследования.

Сведения о национальности родителей больных детей были указаны в 2187 амбулаторных картах КММГК детей, обследованных по вызову и в 2157 амбулаторных картах КММГК беременных у плодов которых, выявлены пороки развития при проведении пренатального обследования (1998-2007гг.). Данные о распределении рожениц различных национальностей в отдельных регионах края получены по результатам проводимого в КК неонатального скрининга [Шумливая Е.О., 2007; Матулевич С.А., 2009].

Таблица 1

Общее число новорожденных и плодов с ВПР и общее число рождений за период 1998 – 2007 гг. в Краснодарском крае

Годы	Число детей с ВПР	Число плодов с ВПР	Общее число рождений
1998	670	107	43387
1999	757	132	43590
2000	719	132	46410
2001	692	148	48710
2002	700	183	51814
2003	795	199	54523
2004	817	206	55165
2005	998	221	52172
2006	1089	224	51635
2007	918	258	56620
Всего	8155	1810	504026

Анализ полученного материала по врожденным порокам развития в Краснодарском крае проводился с использованием двух подходов:

Первый подход основан на стандартизированной системе мониторинга с учетом 21 нозологической формы врожденных пороков развития, подлежащих обязательной регистрации.

Второй подход основан на регистрации всех форм ВПР, входящих в перечень МКБ 10 раздела Q у новорожденных и плодов с целью оценки частоты и структуры ВПР в исследуемой популяции.

Семьи с зарегистрированными случаями ВПР у потомства были приглашены в медико-генетическую консультацию. С целью уточнения диагноза применяли **клинико-генеалогический, цитогенетический** методы исследования. В случае смерти ребёнка анализировали данные патологоанатомического вскрытия. Для верификации диагноза использовались следующие диагностические системы: Лондонская база данных – «LDDDB», австралийская система «POSSUM» - Pictures of Standard Syndromes and Undiagnosed Malformations, российская и белорусская системы «СИНДИАГ» и «ДИАГЕН».

Для пренатального выявления ВПР и хромосомных аномалий применяли **ультразвуковое обследование** беременных (УЗ-аппараты “Toshiba 340” и “SIMENS Антарес”) в скрининговые сроки 10-14 и 20-24 недель беременности с

заполнением соответствующих для каждого срока протоколов, а также инвазивные методы: *аспирацию ворсин хориона, кордоцентез*.

Материалом для изучения распространенности полиморфного варианта С667Т в гене *MTHFR*, послужили образцы ДНК, полученные у 186 женщин, родивших ребенка (плод) с ВПР (анэнцефалия, спинномозговая грыжа, неклассифицированные комплексы МВПР, трисомия 18 и 21). Во всех случаях диагноз врожденного порока развития был установлен врачом-генетиком, хромосомная патология подтверждалась цитогенетически, а в случаях летального исхода – патологоанатомическим исследованием. В качестве контрольной группы послужили образцы крови 134 женщин, родивших двух и более здоровых детей без отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза.

ДНК выделяли из 5 мл образцов периферической крови, анализ полиморфного варианта С677Т гена *MTHFR* проводился с использованием диагностического набора праймеров и рестриктаз производства ООО «Центр молекулярной генетики» (Москва, Россия).

Статистическую обработку данных проводили с использованием стандартных методов вариационной статистики [Гланц С., 1999].

Общую частоту ВПР рассчитывали по формулам Европейского международного регистра врожденных пороков развития [«EUROCAT»], как отношение числа живорожденных и мертворожденных (в том числе индуцированных абортусов) детей с пороками развития к общему числу живорожденных и мертворожденных в Краснодарском крае и умноженное на 1000 (‰):

$$\text{Общая частота}(p) = \frac{\text{число случаев ВПР (LB + FD + IA)}}{\text{число рождений (LB + FD)}} \times 1000,$$

где LB - живорожденные; FD - мертворожденные; IA - индуцированные аборты или прерванные беременности по поводу пренатально выявленных пороков развития плода в любом сроке гестации.

Определённые частоты считались **базовыми**, если статистическая ошибка оказывалась в 10 и более раз меньше средней частоты (p/S_p) [Демикова Н.С., 2005; Амелина С.С., 2006].

Относительные риски рождения детей с ВПР в зависимости от возраста матери рассчитывались по формуле:

$$\text{Относительный риск } (r) = \frac{\alpha \text{ ВПР (нозологическая форма)}}{\alpha \text{ жив}} f,$$

где α ВПР – доля (%) матерей в возрастном распределении, родивших детей с данной нозологической формой; α жив – доля (%) рожениц в возрастном распределении в популяционной выборке; f - среднепопуляционная частота данной нозологической формы на 1000 новорожденных [Гинзбург Б.Г., 2000].

Соответствие распределения частот генотипов равновесию Харди – Вайнберга, а также достоверность различий частот ВПР по годам, территориям

региона и нозологическим группам, оценивались непараметрическим критерием согласия χ^2 [Вейр Б., 1995].

С целью выявления возможного влияния сезонных факторов на частоту ВПР проводился анализ временных рядов, с использованием метода сезонной декомпозиции [Айвазян С.А., 2001].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Частота пороков развития в Краснодарском крае

При применении *первого подхода* к регистрации ВПР в Краснодарском крае за изучаемый период зарегистрировано 3257 новорожденных и 1087 плодов с врожденными пороками развития. Частота ВПР среди новорожденных составила 6,46‰, общая - 8,62‰ (табл. 2). Из представленных данных видно, что мониторинг ВПР только среди новорожденных приводит к значительному уменьшению частот пороков ЦНС, передней брюшной стенки, синдрома Дауна,

Таблица 2

Частота 21 нозологических форм ВПР у новорожденных в сравнении с общей в Краснодарском крае (1998-2007гг.)

Пороки	Новорожденные	Общая частота			Диапазон колебаний	
		абс.	‰	p/Sp	p-Sp	p+Sp
Анэнцефалия	0,02	196	0,39±0,03	14,0	0,33	0,44
Энцефалоцеле	0,03	48	0,10±0,01	6,9	0,07	0,12
Spina bifida	0,31	288	0,57±0,03	17,0	0,51	0,64
Гидроцефалия	0,35	310	0,62±0,04	17,6	0,55	0,68
Микротия/анотия	0,10	49	0,10±0,01	7,0	0,07	0,12
Расщелина губы/неба	0,61	338	0,67±0,04	18,4	0,60	0,74
Расщелина неба	0,34	173	0,34±0,03	13,3	0,29	0,39
Атрезия пищевода	0,18	93	0,18±0,02	9,6	0,15	0,22
Атрезия ануса	0,15	74	0,15±0,02	8,6	0,11	0,18
РПК	0,31	167	0,33±0,03	12,9	0,28	0,38
Диафрагмальная грыжа	0,13	93	0,18±0,02	9,6	0,15	0,22
ВПС: ТМС	0,22	122	0,24±0,02	11,1	0,20	0,28
ВПС: ГСЛОС	0,04	31	0,06±0,01	5,6	0,04	0,08
Омфалоцеле	0,09	85	0,17±0,02	9,2	0,13	0,20
Гастрошизис	0,16	165	0,33±0,03	12,9	0,28	0,38
Гипоспадия	1,37	691	1,37±0,05	26,3	1,27	1,47
Эписпадия	0,01	3	0,01±0,01	1,7	0	0,01
ЭМП	0,02	8	0,02±0,01	2,8	0,01	0,03
Агенезия почек	0,06	51	0,10±0,01	7,4	0,07	0,13
Синдром Дауна	1,10	653	1,30±0,05	25,6	1,20	1,40
МВПР	0,87	706	1,40±0,05	26,6	1,30	1,50
Всего	6,46	4344	8,62±0,13	66,2	8,36	8,87

МВПР, что искажает их реальную распространенность. Поэтому определение базовых частот, изучение динамики и структуры ВПР нами проводилось с учетом общих частот. Базовые частоты определены для одиннадцати нозологических форм (табл.2)

Анализ динамики зарегистрированных частот выявил флюктуацию случаев рождения детей с врожденными пороками, что может свидетельствовать о влиянии неких общих глобальных факторов, с неодинаковой интенсивностью их давления на генофонд популяции в разные годы, но синхронно влияющих на отдельные компоненты общего мутационного процесса [Пузырев В.П. и соавт., 2000]. Наибольшая общая частота ВПР строгого учета зарегистрирована в 2005 г. – $9,28 \pm 0,41\%$, наименьшая в 2003 г. – $7,92 \pm 0,38\%$ (рис.1). Выявлены достоверные различия минимальных и максимальных значений частот ($z=2,24$; $p<0,05$). Однако при сравнении частоты ВПР в указанные годы со средним значением за все годы наблюдения достоверных различий не выявлено ($z=1,37$ и $z=1,63$; $p>0,05$). Отмечено, что частота данной группы пороков среди новорожденных стабильно ниже общей в 1,3-1,4 раза в течение всего периода исследования.

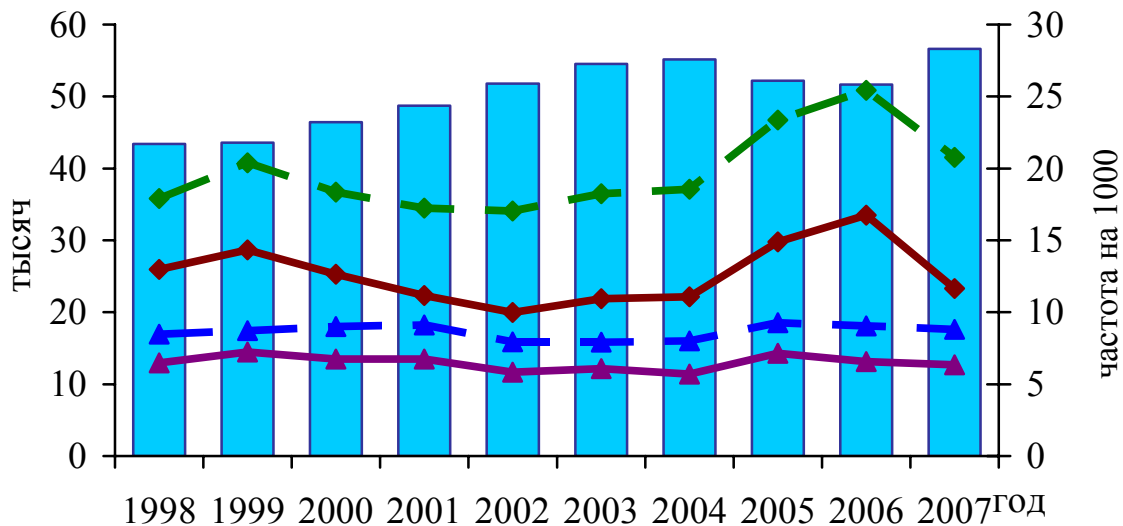


Рис. 1. Динамика частот ВПР в Краснодарском крае.

- количество новорожденных
- ◆ Весь спектр (общая)
- ◆ Весь спектр (новорожденные)
- ▲ 21 форма (общая)
- ▲ 21 форма (новорожденные)

На основании полученных данных можно сделать вывод, что в КК, уровень общей частоты 21 формы ВПР на протяжении исследуемого периода остается постоянным, а значит, влияние возможных мутационных факторов в регионе достаточно стабильно на протяжении всего периода исследования.

Применение *второго подхода* позволило рассчитать частоту полного спектра ВПР в КК, как среди новорожденных – $16,18 \pm 0,18\%$, так и общую – $19,77 \pm 0,20\%$.

В общей структуре полного спектра врожденной патологии преобладают пороки сердечно-сосудистой системы (22,17%), МВПР (19,64%), костно-мышечной (14,99%) и центральной нервной (11,01%) систем. Остальные

пороки распределены в следующем порядке: МВС (9,09%), лица и шеи (7,01%), пищеварительной (3,9%), дыхательной (1,62%) систем, половых органов (1,49%), пороки кожи и её придатков (1,15%), эндокринной системы (0,02%).

Регистрация ВПР только среди новорожденных могла привести к значительному недоучету пороков ЦНС, ППБС, МВС, МВПР (рис.2).

Корреляционный анализ выявил рост общей частоты полного спектра ВПР в течение исследуемого периода ($r=0,65$; $p<0,05$) (рис.1). Увеличение частоты полного спектра ВПР в крае в значительной степени обусловлено развитием пренатальной диагностики, а также подключением к мониторингу врожденных пороков развития специалистов узкого профиля: кардиологов, нейрохирургов, челюстно-лицевых хирургов и др., что послужило улучшению выявления ВПР в ранние сроки беременности и уточнению диагноза сразу после рождения ребёнка.

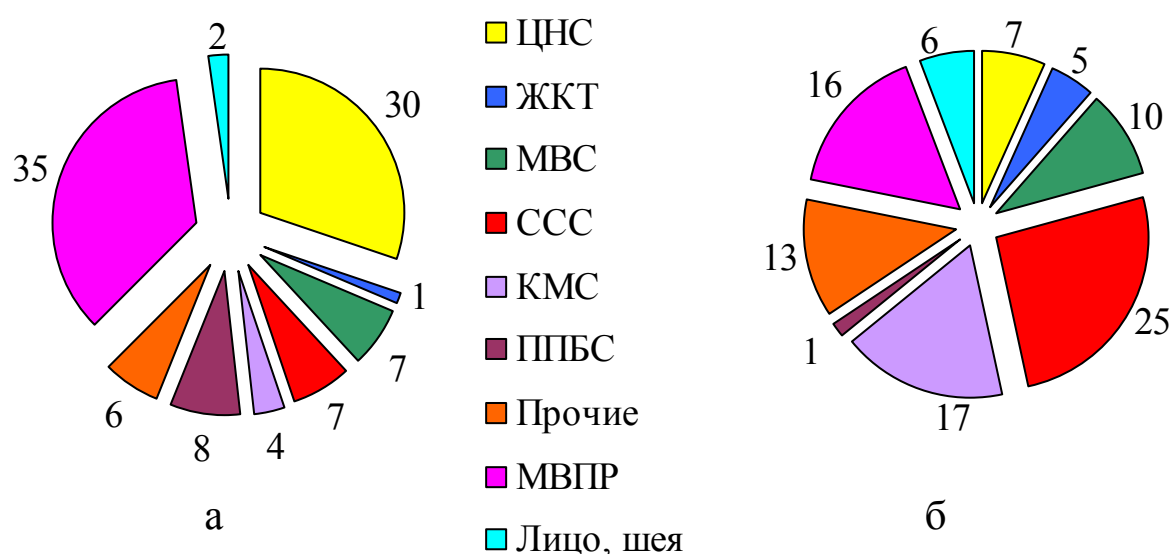


Рис. 2. Структура ВПР (в %) среди плодов (а) и новорожденных (б) в Краснодарском крае (1998-2007гг).

Из 1957 клинически диагностированных случаев МВПР (3,88 на 1000 новорождённых) хромосомные синдромы составили 43,08% (843), неклассифицированные комплексы МВПР - 36,08% (706). Моногенные синдромы представлены 43 формами с АД, 39 – с АР, 8 – с Х-сц. и 11 - с неуточненным типом наследования и составили 20,84% (408) от всех зарегистрированных МВПР.

Особенности распространения врожденных пороков развития на территории Краснодарского края

Анализ распространенности зарегистрированной патологии по 6-ти зонам КК выявил значительную вариабельность частоты ВПР. Наименьшая частота ВПР, подлежащих обязательной регистрации ($7,66 \pm 0,26\%$)

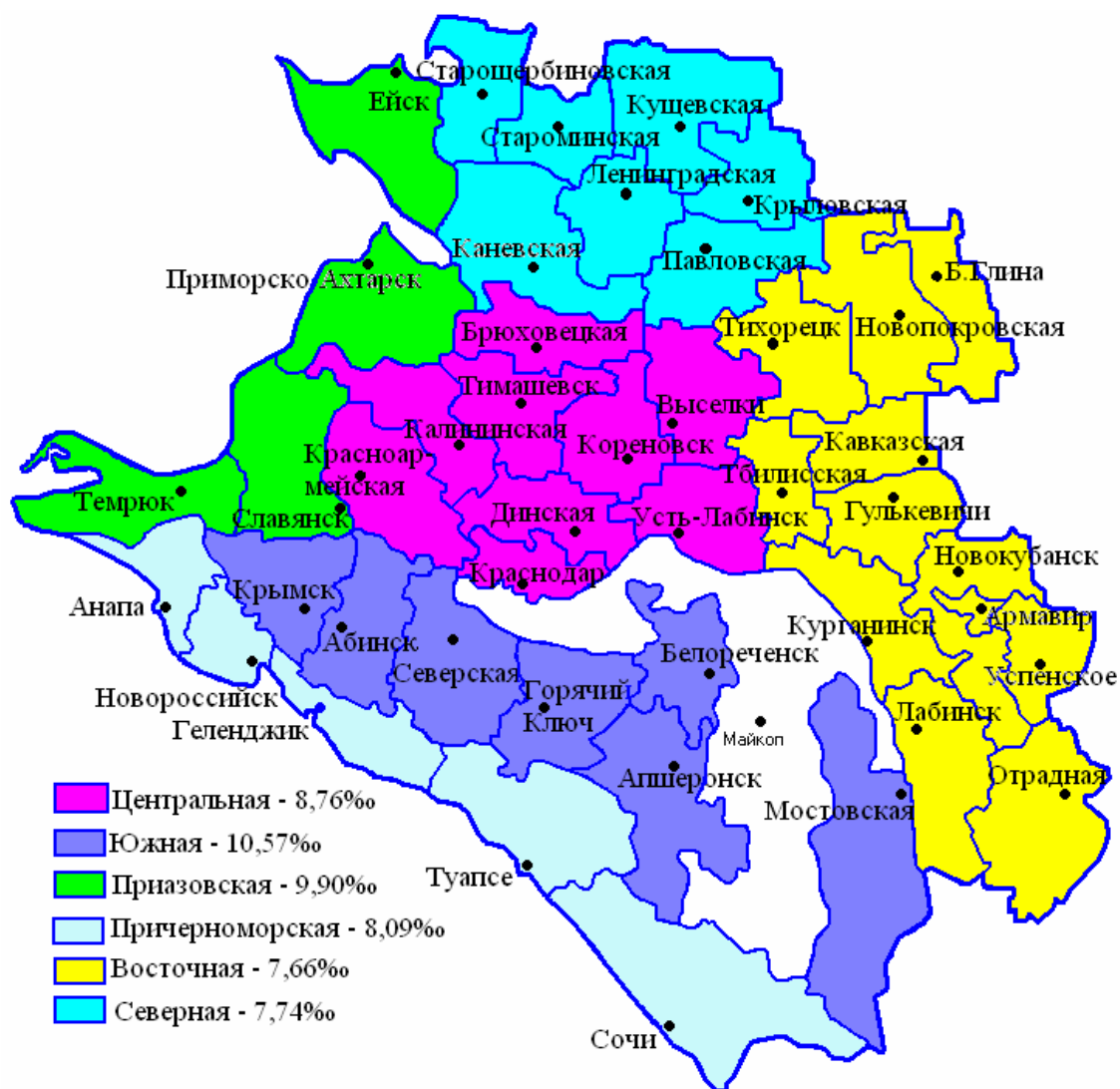


Рис. 3. Распространённость 21 формы ВПР по зонам Краснодарского края (1998-2007 гг.).

зарегистрирована в Восточной зоне края, наибольшая – в Южной и Приазовской зонах ($10,57 \pm 0,42\%$ и $9,90 \pm 0,49\%$ соответственно) (рис.3).

Установленная нами изменчивость частоты ВПР в целом по участкам в первую очередь определяется гипоспадией, аномалиями развития ЦНС (гидроцефалия и спинномозговая грыжа), множественными пороками развития и синдромом Дауна. Так, гидроцефалия у новорожденных и плодов преобладает в Приазовской и Центральной зонах края, тогда как в Причерноморской зоне частота этой формы ВПР наименьшая. Спинномозговая грыжа достоверно чаще зарегистрирована в Южной зоне. Множественные врожденные пороки развития и гипоспадия имеют наибольшую распространённость в Приазовской и Южной зонах края. Синдром Дауна чаще регистрируется в Южной зоне.

В крае проживает более 150 национальностей, наиболее многочисленными являются русские (86,6%), армяне (5,4%), греки (0,5%), адыгейцы (0,3%). Наибольшее число рожениц русской национальности зарегистрировано в Северной, Приазовской и Центральной зонах, численность

рожиц греческой, армянской и адыгейской национальностей значительно возрастает в Причерноморской и Южной регионах края (рис.4). Возможно, одной из причин неравномерного распределения отдельных форм ВПР является принадлежность новорожденного к определенной этнической группе.

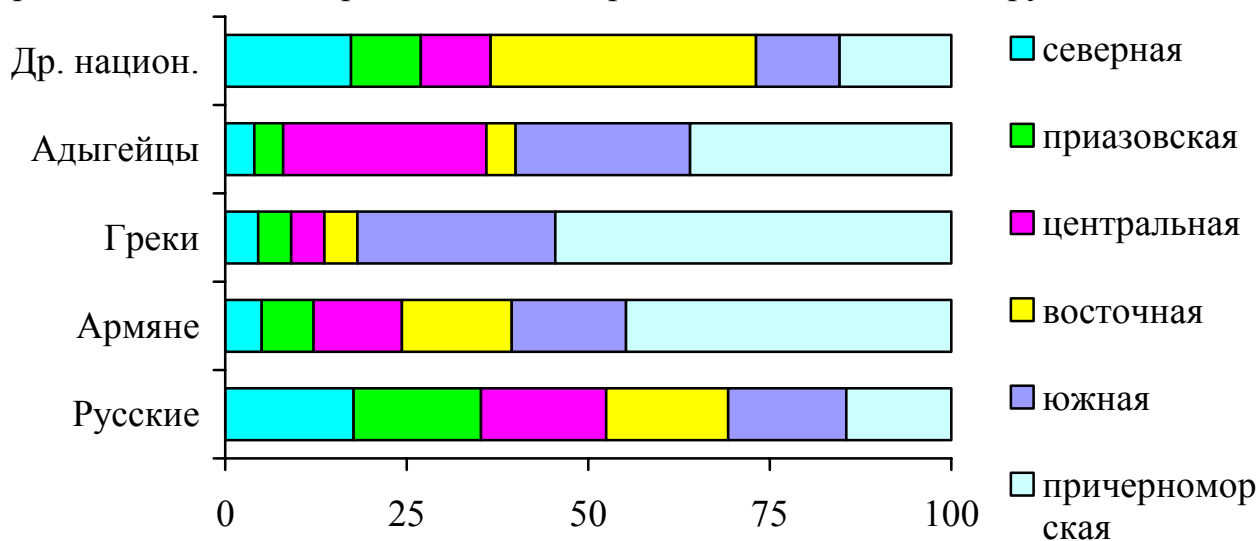


Рис. 4. Распределение рожениц различных национальностей по зонам Краснодарского края.

Таблица 3

Распространенность отдельных форм ВПР в различных этнических группах Краснодарского края

ВПР	Этнические группы			
	Русские n = 451607	Греки n = 1848	Армяне n = 28309	Адыги n = 2184
Анэнцефалия	163 (1:2771)	3 (1:616)*	20 (1:1415)*	1 (1:2184)
СМГ	220 (1:2053)	5 (1:370)**	28 (1:1011)*	4 (1:546)*
МВПР	499 (1: 905)	8 (1:231)*	57 (1:497)*	6 (1:364)
Дауна синдром	562 (1:804)	2 (1:924)	55 (1:515)*	3 (1:728)

Примечание: * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$, СМГ – спинномозговая грыжа.

Анализ распределения ВПР среди наиболее многочисленных этнических групп Краснодарского края, выявил достоверные различия в частотах спинномозговой грыжи (1:370 и 1:1011) и МВПР (1:231 и 1:497) у греков и армян (табл.3). В указанных этнических группах имеют место значимые различия и в распределении анэнцефалии. Вероятно, своеобразие этнического расселения способствовало накоплению генов предрасположенности в генофондах исследованных групп популяции КК.

Демографические показатели и врожденная патология

На основании полученных данных определены относительные риски рождения детей с ВПР в зависимости от возраста женщины (табл.4).

Вероятность рождения ребенка с анэнцефалией и гастрошизисом в группе женщин до 19 лет на территории КК значительно выше популяционной и составляет 0,66‰ и 0,9‰ соответственно. Риск рождения ребёнка со спинномозговой грыжей, расщелиной губы и нёба, атрезией пищевода достоверно увеличивается в возрастной группе матерей старше 40 лет (1,38; 1,18; 0,59 соответственно). Самый высокий риск отмечен для синдрома Дауна: в возрасте 35-39 лет составляет 3,27‰, а в возрастной группе старше 40 лет – 17,33‰. Уточнение показателей относительного риска важно как для проспективного медико-генетического консультирования, так и для уточнения прогноза в семье.

Таблица 4

Возрастной риск рождения ребенка с различными формами пороков (‰)

Возраст матери, годы	Нозологическая форма ВПР					
	Анэнцефалия	Spina bifida	Расщелина губы/нёба	Атрезия пищевода	Гастрошизис	Дауна синдром
до 19	0,66*	0,67	0,74	0,13	0,90*	0,75
20-24	0,46	0,58	0,65	0,16	0,45	0,80
25-29	0,30	0,52	0,70	0,23	0,17	1,08
30-34	0,25	0,52	0,68	0,13	0,05	1,25
35-39	0,15	0,54	0,44	0,28	0,00	3,27*
> 40	0,59	1,38*	1,18*	0,59*	0,00	17,33*
Всего	0,39	0,57	0,67	0,18	0,33	1,30

Примечание: * $p < 0,001$.

Наше исследование показало, что риск возникновения гидроцефалии, расщелин губы/нёба, МВПР и диафрагмальной грыжи у плодов мужского пола выше, чем у плодов женского пола, и только для анэнцефалии наблюдается преобладание женского пола.

Оценка сезонной зависимости частоты врожденной патологии

Для анализа временного ряда использовали метод «Сезонной декомпозиции» (GensusI) с целью разложения ряда на тренд, сезонную компоненту и нерегулярную составляющую. Проведенный анализ позволил установить, что в анализируемом временном ряду присутствуют тренд-цикл, сезонная и случайная компонента.

Из рисунков 5а и 5б следует, что как для 21 формы, так и для полного спектра ВПР сезонный фактор принимает наименьшее значение в феврале, далее прослеживается его увеличение в марте с резким скачком в июне. Затем наблюдается резкое снижение в августе и постепенное стремление к наименьшему значению в ноябре и декабре. В январе – вновь резкое повышение. Несомненно, что данный факт обусловлен многими причинами: неравномерной рождаемостью в течение года, сезонными инфекциями, наличием гиповитаминозов, различной солнечной активностью в течение года и т.д. [Зайцева А.Т. и соавт., 2002].

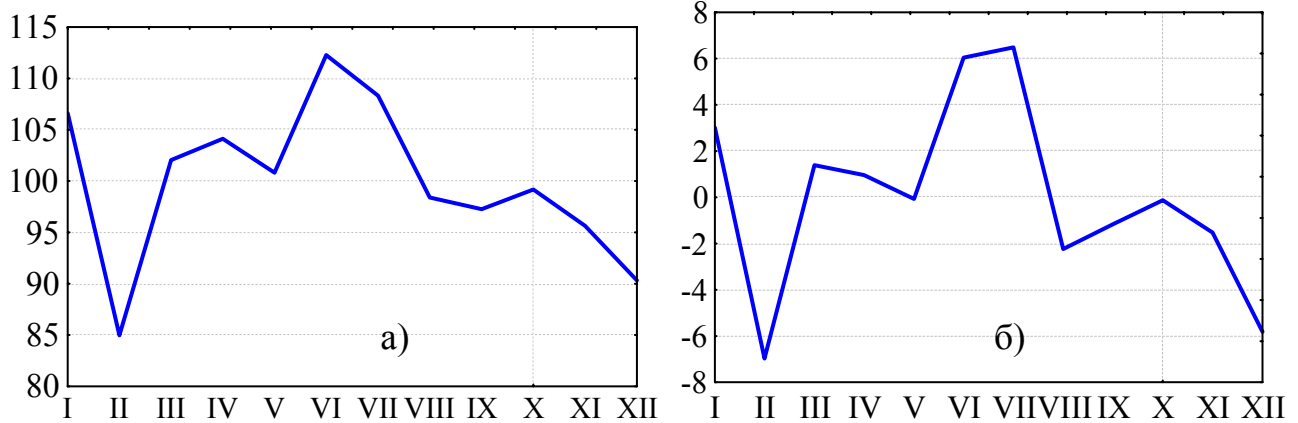


Рис. 5. Сезонная составляющая динамического ряда, а) 21 форма; б) весь спектр.

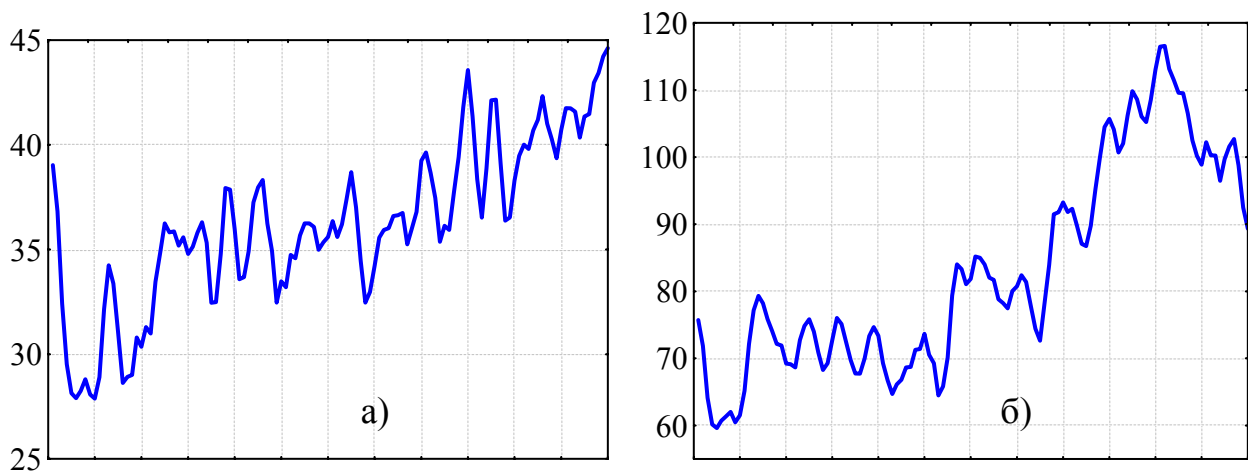


Рис. 6. Тренд-цикл динамического ряда: а) 21 форма; б) весь спектр.

Здесь и на рис.7 по оси X представлен временной период исследования с 1998-2007 гг. (помесячно).

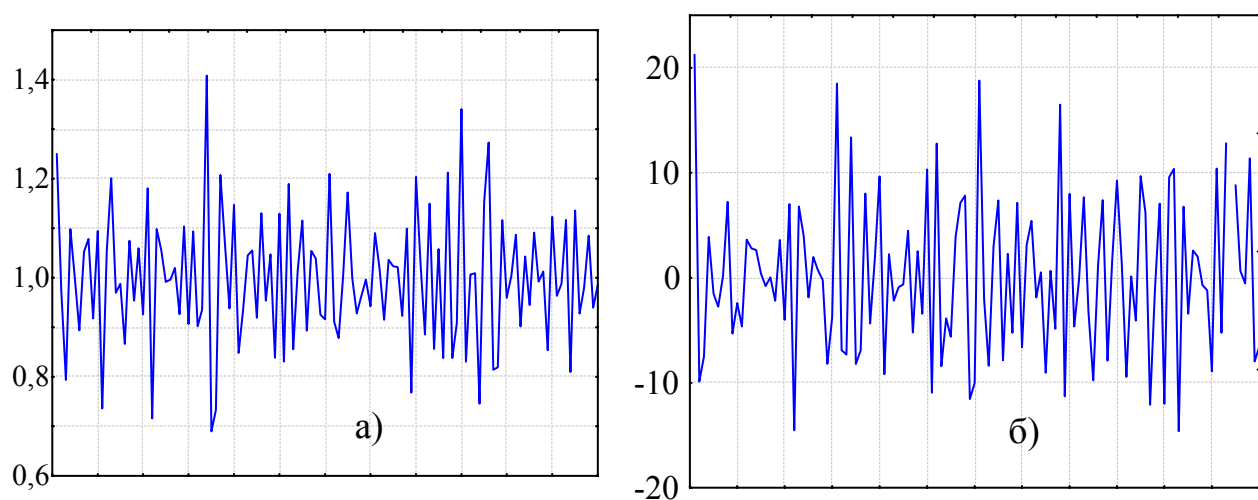


Рис. 7. Нерегулярная компонента ряда: а) 21 форма; б) весь спектр.

Тренд-цикл динамического ряда для 21 формы ВПР (рис.6а) характеризуется незначительными колебаниями на протяжении всего периода исследования, для всего спектра ВПР (рис.6б) он характеризуется заметным

ростом, начиная с июня 2002 до июня 2006 года с последующим снижением до показателей середины 2004 года. В этот период к мониторингу были подключены специалисты узких профилей, что позволило улучшить регистрацию ВПР.

На последнем этапе выделялась случайная или нерегулярная компонента путем деления ряда с сезонной корректировкой на тренд - циклическую компоненту (рис. 7). Для 21 формы врожденных пороков развития чаще всего нерегулярная компонента с существенными значениями (наибольшими, наименьшими) наблюдается в октябре. Для всего спектра ВПР - в январе и августе.

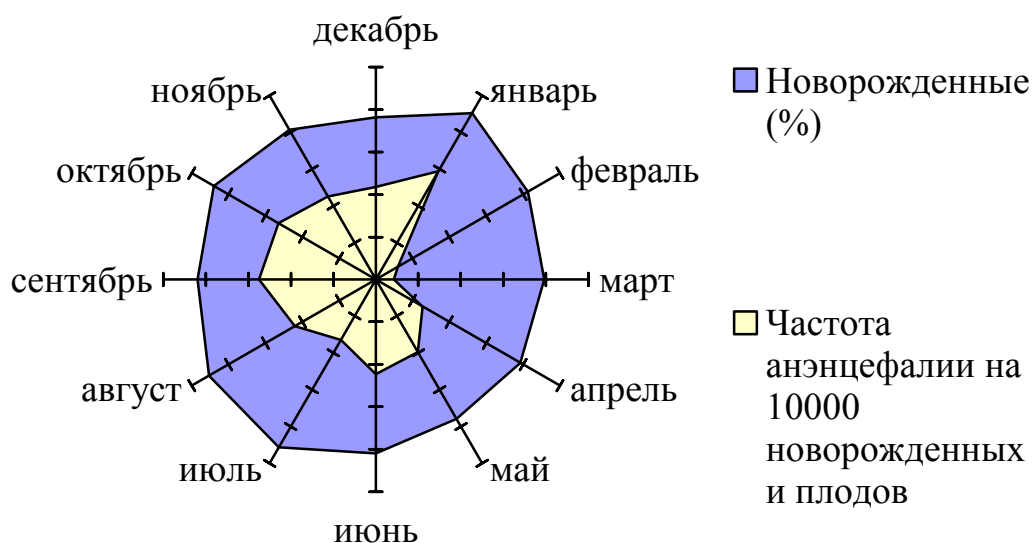


Рис. 8. Сезонные изменения распространенности анэнцефалии в Краснодарском крае за период 1998-2007 гг.

При проведении моделирования прогноза динамики ряда на ближайший отрезок времени не удалось вычлнить регулярную компоненту, таким образом, модельный прогноз динамики выявления совокупности ВПР в исследуемой популяции малоинформативен. Это может быть опосредовано выбором форм пороков, а так же недоступностью для анализа ряда значимых факторов, в том числе информации о доношенности новорожденных [Siffel C. et al., 2005].

Только для одной формы ВПР - анэнцефалии - в 96% получены достоверные данные о сроке гестации на момент рождения (188 и 196 случаев выявлены в КММГК пренатально). Это позволило рассчитать предполагаемые даты рождения и оценить сезонные колебания частоты. Наименьшая частота рождения детей с анэнцефалией ($p < 0,05$) зарегистрирована в феврале – марте (1,21 и 0,88 на 10000 новорожденных), соответственно с датой зачатия в период май – июнь. Наибольшая - в январе (5,88‰) и сентябре – октябре (5,50–5,29‰) (с периодом зачатия апрель и декабрь – январь) (рис.8). Данный факт может быть связан с явлениями гиповитаминоза, в том числе дефицитом фолиевой

кислоты и сопряжён с увеличением фолат-зависимого ДНТ [Жученко Л.А., 2007; Busby A. et al., 2005].

Полиморфизм С677Т гена *MTHFR* при различных нозологических формах врожденных пороков развития

Одним из генетических факторов, предрасполагающих к формированию ВПР у потомства, является носительство Т аллеля полиморфного варианта С677Т гена *MTHFR*. С целью определения его клинико-диагностической значимости на территории КК были определены частоты генотипов по данному полиморфизму в 3-х группах матерей, родивших детей с различными формами врожденных пороков в сравнении с группой контроля (табл. 5).

Таблица 5

Частота генотипов полиморфного варианта С677Т гена *MTHFR* у жительниц Краснодарского края, родивших детей с ДНТ, МВПР и хромосомной аномалией в сравнении с контрольной группой, %

Группы исследуемых		Генотипы <i>MTHFR</i>					
		СС		СТ		ТТ	
		n	%	n	%	n	%
I	ДНТ, N=90	27	30±4,8	51	56,7±5,2*	12	13,3±3,6*
II	МВПР, N=57	24	42,1±6,5	30	52,6±6,6*	3	5,3±3,0
III	ХА, N=39	15	38,5±7,8	15	38,5±7,8	9	23,0±6,7*
IV	Контроль, N=134	101	75,4±3,7*	33	24,6±3,7	0	0

Примечание: * - $p < 0,001$, ДНТ – дефекты невральнoй трубки, МВПР – множественные врожденные пороки развития, ХА – хромосомные аномалии.

Установлено, что более высокая частота генотипа ТТ зарегистрирована в III и I группах женщин, родивших ребёнка с хромосомной аномалией (23,0%) и ДНТ (13,3%), а генотип СТ распределен в группах I, II и III (соответственно 56,7%; 52,6% и 38,5%). Таким образом, полученные данные показывают, что в I группе, статистически достоверно чаще встречались генотипы СТ и ТТ по сравнению с контрольной группой IV. Во II - преобладало гетерозиготное носительство (СТ), а в III группе матерей – гомозиготное (ТТ).

Частота Т аллеля исследуемого полиморфного варианта также была значительно выше в группах матерей с ДНТ, ХА и МВПР, чем среди матерей группы контроля.

Полученные результаты подтверждают важную этиологическую роль изученного полиморфизма при формировании ВПР на территории Краснодарского края, что может быть использовано как прогностический тест в проспективном медико-генетическом консультировании.

Эффективность пренатальной диагностики ВПР

В нашем исследовании общее число детей и плодов, имеющих эховизуализируемые врожденные пороки развития, составило 1,2% (6249 из 504026 родившихся). Тяжелые и летальные ВПР зарегистрированы в 4532

случаях, выявлено – 2157 (22% от зарегистрированных или 35% от подлежащих ПД), элиминировано – 1810 ВПР (29% от подлежащих ПД или 84% от выявленных).

Вклад пренатальной диагностики в снижение частоты эховизуализируемых ВПР, из группы подлежащих обязательной регистрации, отражен на рисунках 1, 9 и в таблице 2. Из представленных данных видно, что анэнцефалия выявлена пренатально в 96%. Общая частота анэнцефалии в Краснодарском крае составила 0,39‰, частота среди новорождённых – 0,02‰.

Частота пороков передней брюшной стенки (гастрошизис и омфалоцеле) среди новорожденных снизилась на 50%. Наблюдается незначительное уменьшение частоты среди новорождённых (в 1,1-1,2 раза) по сравнению с общей таких пороков как расщелина губы/нёба, редукционных пороков конечностей, синдрома Дауна, ВПС (ТМС и ГСЛО).

Динамика пренатальной диагностики всех зарегистрированных пороков отражена в таблице 6. Из представленных данных видно, что количество элиминированных ВПР увеличилось с 21% (1998г.) до 34% (2003г.). Наблюдаемая в последние 4 года тенденция уменьшения элиминированных ВПР до 28-32% связана с разработанной и внедренной в крае системой обязательного консультирования беременных с выявленными курабильными пороками развития у плода врачом-генетиком и детским хирургом соответствующего профиля. Супружеской паре представляется объективная информация о диагностированном пороке у плода, объясняется тяжесть порока,

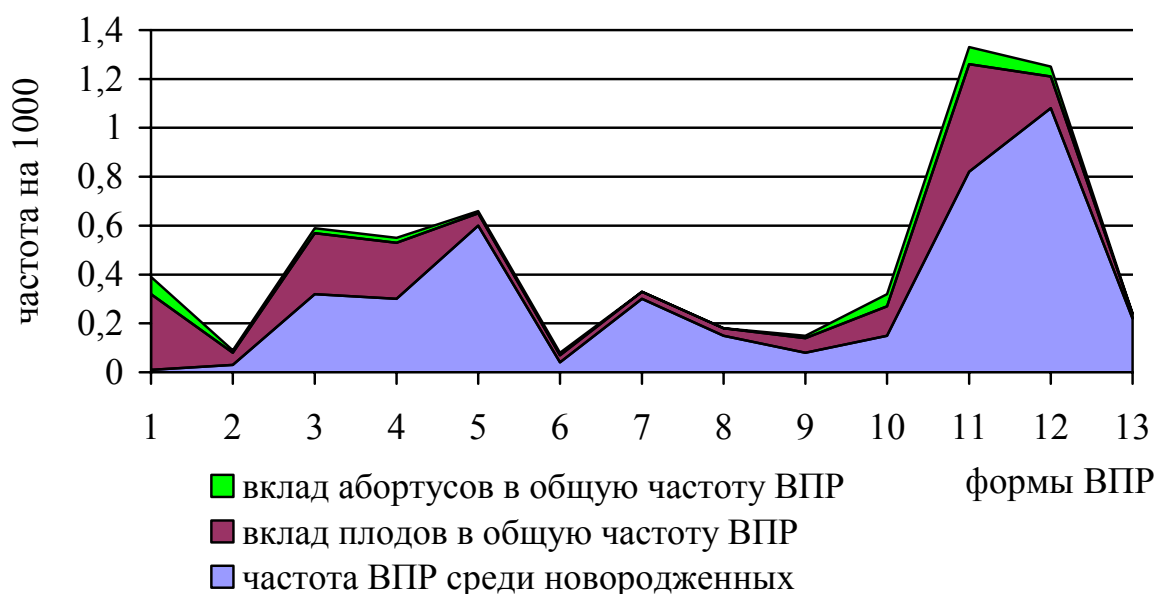


Рис. 9. Эффективность пренатальной диагностики в снижение частоты ВПР у новорождённых в Краснодарском крае (1998-2007гг.):

1-анэнцефалия, 2-энцефалоцеле, 3-гидроцефалия, 4-спинномозговая грыжа, 5-расщелина губы/нёба, 6-агенезия почек, 7-РПК, 8-диафрагмальная грыжа, 9-омфалоцеле, 10-гастрошизис, 11-МВПР, 12-Дауна синдром, 13- ВПС: ТМС и ГСЛО.

возможность коррекции выявленной аномалии, прогноз состояния здоровья ребенка после рождения. Это помогает семье принять решение в пользу пролонгирования или прерывания беременности [Матулевич С.А., 2006]. Кроме того, за последние 2 года из выявленных ВПР элиминировано только 72-73% (за период 1998-2005гг. - 82-94%), что связано с улучшением диагностики пороков развития, подлежащих коррекции после рождения ребенка, а не с их поздней выявляемостью.

Таким образом, сформированная в Краснодарском крае система пренатальной диагностики, способствовала снижению частоты эховизуализируемых ВПР, среди новорожденных за изучаемый период в 1,4 раза по сравнению с общей частотой и повышению эффективности дородовой диагностики отдельных форм врожденной патологии (табл.6).

Таблица 6

Динамика выявленных и элиминированных ВПР в Краснодарском крае

ВПР	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	Всего
ЭВ*	515	563	524	557	568	579	636	682	811	814	6249
Выявлено (%), из их:	118 (23)	143 (25)	153 (29)	181 (33)	198 (35)	212 (37)	229 (36)	253 (37)	316 (39)	354 (44)	2157 (35)
ЦНС	39,2	52,0	47,0	49,5	53,4	61,3	64,2	63,7	66,7	66,1	56,3
ЛШ	5,9	4,5	17,1	7,5	17,1	10,0	17,9	20,9	22,2	23,7	14,7
ССС	4,3	4,2	10,6	8,9	10,9	17,8	9,2	12,6	12,7	23,3	11,5
ОД	0,0	0,0	17,6	45,0	46,2	22,2	33,3	70,0	25,0	53,3	31,3
ЖКТ	13,0	9,1	12,2	15,2	8,1	5,1	22,2	18,2	23,3	31,0	15,7
МВС	20,0	30,0	60,9	64,0	70,0	77,3	60,0	65,5	82,5	71,7	60,2
ПШБС	51,7	25,0	47,4	44,0	73,7	69,7	60,9	74,2	78,6	71,0	59,6
КМС	7,9	32,7	0,0	20,8	13,0	35,2	25,5	14,3	9,5	35,1	19,4
МВПР	28,8	41,9	43,9	43,2	55,0	51,8	51,6	58,4	62,9	58,3	49,6
ХА	4,4	10,4	23,5	23,6	26,1	27,7	33,7	26,5	38,6	33,7	24,8
Прочие	71,4	69,2	36,4	50,0	59,3	57,1	36,8	46,2	50,0	52,3	52,9
ЭН* (%)	107 (21)	132 (23)	132 (25)	148 (27)	183 (33)	199 (34)	206 (32)	221 (32)	224 (28)	258 (32)	1810 (30)

Примечание*: ЭВ-эховизуализируемые пороки, ЭН-элиминированные пороки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование позволило установить общую (среди новорожденных и элиминированных плодов) частоту и структуру врожденных пороков развития. Общая частота значительно превышает таковую среди новорожденных в КК. Полученные показатели сопоставимы с данными других регионов России и Международного регистра.

Получены описательные эпидемиологические характеристики врожденных пороков развития. Выявлена зависимость их частот от половой принадлежности новорожденного и возраста матери, причем характер зависимости отличается при разных нозологических формах пороков.

Установлена территориальная неравномерность распределения ВПР, обусловленная вариабельностью частот гипоспадии, пороков ЦНС (гидроцефалия и спинномозговая грыжа), МВПР и синдрома Дауна. Установлены межэтнические отличия в частотах отдельных форм врожденной патологии.

Изучение показателей регистрации ВПР с 1998 по 2007 гг. в Краснодарском крае позволило установить наличие экспоненциально возрастающего тренд-цикла, и выраженной случайной компоненты. Установлена зависимость частоты ВПР от годового сезонного цикла.

В результате проведенного молекулярно-генетического исследования установлена важная роль носительства Т аллеля полиморфного варианта С677Т в гене *MTHFR* в формировании ДНТ, МВПР и ХА у потомства на территории края.

Полученные результаты позволили установить повышение эффективности пренатальной диагностики с 23% (1998г.) до 44% (2007г.) и улучшение выявляемости пороков сердца (в 5 раз), лица (в 4 раза) и хромосомных аномалий (в 8 раз), высокую выявляемость пороков ЦНС, ППБС, и МВС превышающую 50%.

ВЫВОДЫ

1. Общая частота полного спектра ВПР среди новорожденных и плодов в Краснодарском крае составила $19,77 \pm 0,23\%$, частота пороков строгого учета – $8,62 \pm 0,13\%$. Базовые частоты: для анэнцефалии – $0,39 \pm 0,03\%$, гидроцефалии $0,62 \pm 0,04\%$, спинномозговой грыжи – $0,57 \pm 0,03\%$, расщелины нёба – $0,34 \pm 0,03\%$, расщелины губы/нёба – $0,67 \pm 0,04\%$, редукционных пороков конечностей – $0,33 \pm 0,03\%$, гастрошизиса – $0,33 \pm 0,03\%$, транспозиции магистральных сосудов – $0,24 \pm 0,02\%$, МВПР – $1,40 \pm 0,05\%$, синдрома Дауна – $1,30 \pm 0,05\%$ и гипоспадии – $1,37 \pm 0,05\%$.
2. В общей структуре врождённой патологии среди новорожденных и плодов ведущими явились изолированные (80,36%), множественные (11,18%) и хромосомные (8,46%) аномалии. Установлено неравномерное распределение ВПР на территории Краснодарского края обусловленное повышением частоты спинномозговой грыжи и синдрома Дауна (в Южной зоне), МВПР и гипоспадии (в Южной и Приазовской), гидроцефалии (в Центральной и Приазовской). Выявлен рост общей частоты ВПР, связанный с повышением эффективности пренатальной диагностики и качества мониторинга.
3. Установлено, что в возрастной группе беременных до 19 лет повышена вероятность рождения ребёнка с анэнцефалией (0,66%) и гастрошизисом (0,90%); 35-39 лет – синдромом Дауна (3,27%); 40 лет и старше – анэнцефалией (0,59%), спинномозговой грыжей (1,38%), расщелиной губы/нёба (1,18%), атрезией пищевода (0,59%) и синдромом Дауна (17,33%). Для анэнцефалии, гидроцефалии, расщелины губы/нёба, диафрагмальной грыжи, МВПР показано разное соотношение полов. Выявлены статистически значимо высокие частоты анэнцефалии,

спинномозговой грыжи, МВПР у новорожденных греческой и армянской национальностей. Установлена зависимость частоты ВПР от внутригодовой сезонной компоненты с наибольшими значениями в июне-июле, наименьшими – в феврале.

4. Показано, что носительство аллеля Т по полиморфному варианту С677Т гена *MTHFR* у матери повышает риск рождения ребёнка с дефектами нервной трубки (генотип СТ и ТТ), множественными врожденными пороками развития (СТ) и хромосомной аномалией (ТТ).
5. Система эпидемиологического мониторинга среди новорожденных и плодов позволяет осуществлять контроль эффективности профилактики врожденных пороков развития. Своевременная адекватная пренатальная диагностика ВПР позволили уменьшить частоту 21 формы врожденных пороков развития у новорожденных Краснодарского края до 6,46%, полного спектра – до 16,18%.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Голубцов В.И. Медико-социальные проблемы врожденной патологии в Краснодарском крае / В.И. Голубцов, **Е.Е. Панкова**, С.А. Матулевич // Социально-экономические проблемы на рубеже веков: материалы науч.-практ. конф. – Краснодар, 2000. – С.71-74.
2. Матулевич С.А. Организация мониторинга врожденных пороков развития у детей в Краснодарском крае / С.А. Матулевич, Л.В. Лаврова, **Е.Е. Панкова**, С.В. Горобинский // 185 лет Краснодарской краевой клинической больницы им. проф. С.В. Очаповского: сб. науч. тр. – Краснодар, 2001.- С.184–186.
3. Голубцов В.И. Об эпидемиологии мониторируемых ВПР ЦНС у новорожденных детей в Краснодарском крае / В.И. Голубцов, С.А. Матулевич, К.Ю. Лазарев, **Е.Е. Панкова**, Л.В. Лаврова // Мед. генетика. - 2003. - Т.2, №10. - С.411.
4. **Панкова Е.Е.** Об эпидемиологии синдрома Дауна в Краснодарском крае / **Е.Е. Панкова**, С.А. Матулевич, Т.А. Голихина // Пренатальная диагностика и беременность высокого риска. Ростов н/Д, 2003. - С.258-260.
5. **Панкова Е.Е.** Хромосомная патология при мониторинге врожденных пороков развития у новорожденных / **Е.Е. Панкова**, Л.В. Лаврова, С.А. Матулевич // Современные технологии в педиатрии и детской хирургии: материалы конгр. - М., 2003. - С.153-154.
6. Голубцов В.И. Эпидемиологическая оценка врожденной патологии среди новорожденных детей в Краснодарском крае / В.И. Голубцов, К.Ю. Лазарев, А.Т. Зайцева, С.А. Матулевич, **Е.Е. Панкова** // Наука Кубани. - 2003. -№3. - С.50-57.
7. **Панкова Е.Е.** Итоги мониторинга врожденных пороков развития новорожденных на территории Краснодарского края / **Е.Е. Панкова**, Т.А. Голихина, С.А. Матулевич, В.И. Голубцов // Современные технологии в педиатрии и детской хирургии: материалы конгр. – М., 2004. - С.381-382.
8. Клипа М.В. Пренатальная диагностика синдрома Дауна в Краснодарском крае: успехи и проблемы / М.В. Клипа, **Е.Е. Панкова**, Т.А. Голихина, О.Н.

- Омельченко, С.А. Матулевич // Пренат. диагностика. - 2004. - Т.3, №4. - С.261-264.
9. **Панкова Е.Е.** Эпидемиология ВПР на территории Краснодарского края по результатам мониторинга 1999-2003гг. / **Е.Е. Панкова**, С.А. Матулевич, Т.А. Голихина, В.И. Голубцов // Генетика человека и патология: сб. науч. тр. – Томск, 2004. – Вып. 7. - С.172-176.
 10. **Панкова Е.Е.** Структура множественных врожденных пороков развития по результатам мониторинга ВПР в Краснодарском крае / Е.Е. Панкова, В.И. Голубцов, Н.Г. Соболева // Кубан. науч. мед. вестн. - 2006. - №12. - С.19-26.
 11. **Панкова Е.Е.**, Мониторинг врожденных пороков развития в Краснодарском крае / **Е.Е. Панкова**, С.А. Матулевич, В.И. Голубцов // Кубан. науч. мед. вестн. - 2009. - №1. - С.79-82.
 12. **Панкова Е.Е.** Полиморфизм С677Т гена *MTHFR* как фактор риска врожденной патологии у потомства / **Е.Е. Панкова**, Л.В. Зинченко, С.А. Матулевич, В.И. Голубцов // Кубан. науч. мед. вестн. - 2009. - №6. - С.144-147.
 13. **Панкова Е.Е.** Результаты десятилетнего мониторинга врожденных пороков развития в Краснодарском крае / Е.Е. Панкова, С.А. Матулевич // Современные технологии в педиатрии и детской хирургии: материалы VIII конгр. – М., 2009. - С.86-87.

Список использованных в автореферате сокращений:

АД	аутосомно-доминантный тип наследования
АР	аутосомно-рецессивный тип наследования
ВПР	врожденные пороки развития
ГСЛОС	гипопластический синдром левых отделов сердца
ДНТ	дефект невральной трубки
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
КК	Краснодарский край
КММГК	Кубанская межрегиональная медико-генетическая консультация
КМС	костно-мышечная система
ЛШ	лицо-шея
МВПР	множественные врожденные пороки развития
МВС	мочевыделительная система
ОД	органы дыхания
ППБС	пороки передней брюшной стенки
РГН	расщелина губы / нёба
РПК	редукционные пороки конечностей
СМГ	спинномозговая грыжа
ССС	сердечно-сосудистая система
ТМС	транспозиция магистральных сосудов
ХА	хромосомные аномалии
Х-сц	сцепленный с X хромосомой тип наследования
ЦНС	центральная нервная система
ЭМП	экстрофия мочевого пузыря
МТНFR	метилентетрагидрофолат редуктаза