

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ «РОССИЙСКАЯ
МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ НЕПРЕРЫВНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО
ОБРАЗОВАНИЯ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Заяева Елизавета Евгеньевна

**ГЕНЕТИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ У ДЕТЕЙ В МОСКОВСКОЙ
ОБЛАСТИ**

1.5.7. Генетика

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент
Демикова Наталья Сергеевна

Москва – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ОГЛАВЛЕНИЕ	2
ВВЕДЕНИЕ	5
Актуальность темы исследования	5
Степень разработанности проблемы	6
Цель исследования	7
Задачи исследования	8
Научная новизна	8
Методология и методы исследования	9
Положения диссертации, выносимые на защиту	9
Степень достоверности результатов	10
Апробация результатов	10
Соответствие диссертации паспорту научной специальности	11
Личный вклад автора в проведение исследования	11
Публикации по теме исследования	12
Структура и объем диссертации	12
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1 Современные представления о врожденных пороках развития	13
1.2 Современное состояние изучения эпидемиологии врожденных пороков развития	20
1.2.1 Международные системы контроля ВПР	20
1.2.2 Эпидемиологические характеристики ВПР: мировые данные	25
1.2.3 Эпидемиология ВПР, обусловленных хромосомными нарушениями	34
1.3 Методы профилактики и их влияние на частоту врожденных пороков развития в популяции	40
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	46
2.1 Административно-территориальная характеристика Московской области	46
2.2 Материалы и объем исследования	48
2.3 Методы исследования	51
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ОБСУЖДЕНИЕ	54
3.1 Популяционные частоты врожденных пороков развития в Московской области	54
<i>Q00 Анэнцефалия и подобные пороки развития</i>	<i>56</i>
<i>Q01 Энцефалоцеле</i>	<i>58</i>

<i>Q05 Spina bifida (спинномозговая грыжа)</i>	58
<i>Q03 Гидроцефалия</i>	61
<i>Q11.0, Q11.2 Анофтальм/микрофтальм</i>	62
<i>Q16.0, Q17.2 Анотия/микротия</i>	63
<i>Q20.3 Дискордантное желудочково-артериальное соединение (транспозиция магистральных сосудов)</i>	64
<i>Q23.4 Синдром гипоплазии левых отделов сердца</i>	66
<i>Q35 Расщелина неба и Q37 Расщелина губы с/без неба</i>	67
<i>Q39.0, Q39.1 Атрезия пищевода с/без свища</i>	71
<i>Q42.0–42.3 Аноректальная атрезия и стеноз с/без свища</i>	72
<i>Q54 Гипоспадия</i>	74
<i>Q64.0 Эписпадия и Q64.1 Экстрофия мочевого пузыря</i>	76
<i>Q60.1 Двухсторонняя агенезия почек и Q60.6 синдром Поттер</i>	77
<i>Q71-Q73 Дефекты, укорачивающие верхнюю и нижнюю конечности</i>	78
<i>Q79.0 Врожденная диафрагмальная грыжа</i>	80
<i>Q79.2 Омфалоцеле</i>	82
<i>Q79.3 Гастрошизис</i>	83
<i>Q90 Синдром Дауна</i>	85
3.2 Анализ динамики частот врожденных пороков развития в Московской области	92
3.3 Эпидемиологический анализ хромосомных форм врожденных пороков развития в Московской области	101
3.4 Анализ фенотипических проявлений микроструктурных хромосомных нарушений, выявляемых пренатально	108
3.5 Анализ влияния профилактических мероприятий на частоту врожденных пороков развития	114
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	118
ВЫВОДЫ	120
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	122
СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ	123
СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ	125
Список статей, опубликованных в журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России	125
Список работ, опубликованных в других изданиях	125
БЛАГОДАРНОСТИ	127
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	128

ПРИЛОЖЕНИЕ	148
Приложение 1. Форма извещения на ребенка с врожденными пороками развития	148
Приложение 2. Статистическая отчетность. Формы №60 и №32	149
Приложение 3. Клинические случаи редких ХА в Московской области с 2011 по 2019 годы.....	150

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

В последние десятилетия в большинстве стран мира врожденные пороки развития (ВПР) лидируют среди причин таких важных показателей состояния общественного здоровья, как уровни мертворождения, младенческой и детской смертности, детской заболеваемости и инвалидности. По данным официальной государственной статистики Российской Федерации в структуре младенческой смертности ВПР занимают второе место [23]. В среднем частота ВПР среди новорожденных детей достигает 2-4%, определяя существенную часть генетического груза в популяциях человека [67]. Именно этими фактами объясняется актуальность и большой практический интерес органов здравоохранения к научным исследованиям, посвященным изучению различных аспектов ВПР.

До настоящего времени мы не имеем достоверных знаний о причинах возникновения врожденных пороков. В современных условиях развития генетических технологий (хромосомный микроматричный анализ, технологии секвенирования экзома и генома) появляются новые данные касательно молекулярно-генетических основ ВПР, выявляются редкие наследственные формы ВПР. Одним из важных и новых направлений исследований этой группы пороков является изучение их генетической эпидемиологии [56; 174]. На сегодняшний день мы не располагаем данными по частотам и распространенности—генетически детерминированных пороков развития. Большинство ВПР имеют сложную этиологическую структуру, включающую не только генетические, но и средовые факторы, что позволяет рассматривать их как «маркеры» состояния окружающей среды. Это в свою очередь определяет необходимость изучения региональных эпидемиологических характеристик и особенностей распространения ВПР.

С научной точки зрения изучение генетико-эпидемиологических характеристик ВПР может способствовать выявлению этиологических факторов пороков развития и их популяционных характеристик. С практической стороны

исследование генетико-эпидемиологических особенностей ВПР в разных популяциях является основой для повышения эффективности профилактических мероприятий, направленных на снижение частот ВПР. Разработка профилактических мер и оценка их эффективности невозможны без знания частот ВПР, популяционных особенностей распределения и, главное, динамики частот пороков развития.

Учитывая сказанное, для решения перечисленных выше задач необходимо знание не только общих, но и региональных эпидемиологических особенностей ВПР. В Российской Федерации с 1999 года существует унифицированная компьютерная система регистрации и мониторинга ВПР, которая позволяет определять популяционные частоты ВПР как в целом, так и отдельно по нозологиям, регионам, контролировать и прогнозировать динамику частот ВПР [13]. Согласно данным мониторинга существуют территориальные отличия в структуре и частоте различных ВПР, что в определенной степени может быть связано с их сложной этиологией, генетическими различиями мониторируемых популяций. По этой причине организация и проведение целенаправленных мероприятий по снижению уровня ВПР должны базироваться на углубленных генетико-эпидемиологических исследованиях в каждом регионе страны.

Таким образом, исследование, посвященное проблеме изучения генетико-эпидемиологических характеристик ВПР Московской области, является актуальным и своевременным. Результаты данного исследования позволят решить как научные задачи, касающиеся генетической эпидемиологии конкретных форм ВПР, так и удовлетворить практический интерес в данном регионе в виде возможных алгоритмов снижения частот ВПР.

Степень разработанности проблемы

В мире в последние десятилетия проблемы ВПР относятся к одним из наиболее актуальных в сфере охраны материнства и детства. Об этом говорит

большое число публикаций, посвященных анализу эпидемиологических данных различных нозологических форм пороков развития.

В Российской Федерации одно из первых эпидемиологических исследований ВПР проведено Н.С. Демиковой [13]. Работа была посвящена принципам организации системы мониторинга ВПР в Российской Федерации и предварительным результатам по частотам ВПР.

Впоследствии были проведены отдельные исследования по региональным генетико-эпидемиологическим характеристикам пороков в Краснодарском крае, Республике Башкортостан, Сибирском округе [6; 12; 21]. В Московской области, одном из крупнейших субъектов Российской Федерации, углубленного научного анализа ситуации по эпидемиологии ВПР не проводилось.

В свою очередь, в настоящее время ограничены научные данные о генетически обусловленных формах ВПР. На сегодняшний день известны эпидемиологические особенности и определены возраст-зависимые риски для частых хромосомных аномалий (ХА), таких как синдромы Дауна, Эдвардса, Патау и анеуплоидий по половым хромосомам [57; 197]. Однако, практически нет данных о распространенности и структуре редких хромосомных перестроек в популяциях [174].

В этой связи необходимость углубленного научного анализа ситуации по генетической эпидемиологии ВПР в Московской области послужила обоснованием проведения данного научного исследования.

Цель исследования

Изучить эпидемиологические характеристики и клинико-генетическую структуру врожденных пороков развития в Московской области для оптимизации профилактических программ, направленных на снижение груза врожденных пороков развития в популяции.

Задачи исследования

1. Определить популяционные частоты и структуру врожденных пороков развития в рамках региональной программы мониторинга ВПР Московской области.
2. Провести анализ динамики частот врожденных пороков развития в Московской области за период с 2011 по 2019 годы.
3. Оценить вклад и изучить спектр хромосомных форм врожденных пороков развития на основе данных мониторинга ВПР.
4. Провести ретроспективный анализ фенотипических проявлений микроструктурных хромосомных нарушений, выявляемых в пренатальном периоде.
5. Оценить влияние профилактических мероприятий на частоту врожденных пороков развития, а также разработать предложения по повышению эффективности программ профилактики.

Научная новизна

В ходе проведения научного исследования получены новые данные о частоте, спектре и динамике ВПР в Московской области. Наиболее распространенными группами ВПР в регионе являются пороки сердечно-сосудистой системы, мочеполовой системы, верхних и нижних конечностей и центральной нервной системы, а также хромосомные аномалии.

Получены оценки базовых частот для ВПР и установлено, что базовые частоты ВПР в регионе сопоставимы с данными международных исследований. При этом следует обратить внимание на более низкий уровень частот большинства групп пороков развития, что скорее всего связано с недостаточно полной регистрацией пороков.

Изучена динамика частот ВПР в Московской области, что имеет значение для оценки эффективности профилактических мероприятий на региональном уровне.

Впервые в Российской Федерации на основании данных мониторинга ВПР описан спектр редких хромосомных аномалий, изучены их клинические проявления в пренатальном периоде.

Методология и методы исследования

Методологической и теоретической основой диссертационного исследования являлись научные работы отечественных и зарубежных исследователей в области изучения врожденных пороков развития, их эпидемиологии, этиологии и профилактики. В работе использованы следующие методы: клинический анализ зарегистрированных случаев ВПР на основании фенотипических описаний, работа с компьютерными базами данных (разработка и формирование запросов для получения необходимой для анализа информации из компьютерной базы мониторинга ВПР), методы эпидемиологического анализа данных, методы математико-статистического анализа данных.

Положения диссертации, выносимые на защиту

1. Популяционные частоты и структура ВПР в Московской области за 2011 – 2019 годы находятся в пределах средних значений в сравнении с эпидемиологическими данными российских популяций и международных исследований.
2. Наиболее распространенными группами ВПР в Московской области являются врожденные пороки сердца, мочеполовой системы, центральной нервной системы и конечностей. Установлено, что существенный вклад в структуру пороков в регионе вносят хромосомные аномалии.
3. Выявлено изменение частот ряда ВПР в динамике, что определяет необходимость регулярной оценки популяционных частот пороков, включая хромосомные аномалии, для оптимизации профилактических мероприятий в регионе.

4. Оценка популяционных частот редких хромосомных аномалий в Московской области требует уточнения с течением времени, однако показано, что наиболее часто встречающимися CNV являются синдромы Ди Джорджи, Ангельмана/Прадера-Вилли, кошачьего крика и Вольфа-Хиршхорна. Для пренатальной диагностики хромосомных аномалий проведение хромосомного микроматричного анализа показано не только при множественных, но и изолированных пороках развития у плода. Показано, что риск редких хромосомных аномалий не повышается с возрастом матери.
5. Динамика частоты дефектов нервной трубки указывает на эффективность профилактических мероприятий вторичного уровня в Московской области, но при этом отмечается, что потенциал первичной профилактики фолат-зависимых пороков реализуется недостаточно.

Степень достоверности результатов

Работа выполнена на репрезентативной выборке из 15486 зарегистрированных случаев ВПР в регистре Московской области с 2011 по 2019 годы. Для достижения высокого уровня достоверности работа проводилась с использованием современных методов статистической оценки полученных результатов. Теоретическую основу исследования составили многочисленные источники литературы, в число которых вошли как отечественные, так и зарубежные исследования. Поставленные в работе цели полностью выполнены, и их результаты полностью отражены в выводах.

Апробация результатов

Основные результаты исследования по теме диссертационной работы доложены и обсуждены на XII Конференции молодых ученых с международным участием «Трансляционная медицина: возможное и реальное», 12 апреля 2021 года; IX съезде Российского общества медицинских генетиков, 2 июля 2021 года;

Европейской конференции по генетике человека (ESHG, European Society of Human Genetics), 28 августа 2021 года; XX Российском конгрессе «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» с международным участием, 21-23 октября 2021; Первой ежегодной конференции Московского Общества Медицинских Генетиков с международным участием, 19 мая 2022; Конференции Московского общества медицинских генетиков «Междисциплинарный подход при планировании и ведении беременности», 7 июля 2022 года.

Работа одобрена этическим комитетом и прошла экспертную комиссию, рекомендована к защите на заседании Диссертационного совета

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует формуле специальности 1.5.7. – Генетика (медицинские науки) – «Генетика человека. Медицинская генетика. Наследственные болезни. Мутационная изменчивость. Популяционная генетика» – работа включает в себя обсуждение генетики человека, медицинской генетики, наследственных заболеваний.

Личный вклад автора в проведение исследования

Определение направления работы, цели и задачи исследования, оценка результатов исследования и разработка подходов к их интерпретации проводились автором совместно с научным руководителем д.м.н., доцентом Демиковой Н.С. Автором самостоятельно проанализирована отечественная и зарубежная литература по теме диссертации, проведен статистический анализ данных, сформулированы результаты и выводы, подготовлены публикации по диссертационной теме, а также лично написана рукопись настоящей работы. Автором осуществлялось ведение регистра ВПР Московской области: регистрация извещений, фенотипический анализ зарегистрированных случаев ВПР, кодировка диагнозов по МКБ-10, коррекция извещений в случае неправильной кодировки по

МКБ-10 и новых клинических данных. Автором проведен клинико-генетический анализ редких ХА, обнаруженных в пренатальном периоде, с учетом ультразвуковых особенностей плода (совместно с к.м.н., заведующей медико-генетическим отделением ГБУЗ МО МОНИИАГ Андреевой Е.Н.) и данных комбинированного скрининга I триместра по системе Astraia.

Публикации по теме исследования

Материалы диссертационной работы представлены в 6 печатных работах, в том числе в 4 статьях, опубликованных в журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для соискателей ученой степени кандидата медицинских наук (из них 4 в журналах, индексируемых в РИНЦ; 2 – в SCOPUS / Web of Science).

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 169 страницах машинописного текста, содержит 46 таблиц, 20 рисунков, 3 приложения. Работа имеет следующую структуру: оглавление, введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований и обсуждение, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, список научных трудов по теме диссертации, список цитируемой литературы, приложения. Библиографический указатель включает 202 наименования, из них 24 отечественных и 178 зарубежных источников.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Современные представления о врожденных пороках развития

Врожденные пороки развития (ВПР) представляют собой широкий спектр аномалий строения и нарушения функции отдельных органов и систем организма, которые присутствуют при рождении и возникают в результате патологических процессов в пренатальном периоде.

В настоящее время выделяют четыре типа ВПР в зависимости от механизма их возникновения: мальформация, деформация, дизрупция, дисплазия. ВПР могут быть отнесены к одной из этих категорий в зависимости от стадии развития плода, процесса, вызвавшего изменение, или конечного результата [2].

Мальформация – стойкий структурный дефект органа, части органа или большого участка тела, возникающий под действием внутренних (в том числе наследственных) причин, при этом развитие органа изначально происходит неправильно, в том числе страдает его функция (например, пороки при наличии хромосомных аномалий).

Дизрупция – морфологический дефект органа, части органа или большого участка тела, который возникает в результате внешнего воздействия на изначально нормально процесс развития органа (например, пороки в результате формирования амниотических тяжей, действия тератогенных факторов).

Деформация – изменение формы, размера или положения части тела в связи с внешним механическим воздействием на нормально развитые органы плода (например, косолапость в связи с маловодием).

Дисплазия – нарушение организации клеток в тканях и ее морфологический результат (процесс и следствие дисгистогенеза). Как правило, приводит к поражению нескольких органов, в которых присутствует пораженная ткань (например, эктодермальная дисплазия).

По количеству затронутых органов ВПР разделяют на изолированные (поражение одного органа), системные (поражение нескольких органов в пределах

одной системы), и множественные (пороки развития двух и более органов, принадлежащих к разным системам).

Для множественных ВПР также выделяют следующие формы: секвенция (следствие) – множественные пороки органов, являющиеся результатом одного первичного порока; синдром – устойчивое сочетание пороков, которые обусловлены единой причиной; ассоциация – сочетание нескольких пороков развития, встречающееся чаще, чем можно было бы ожидать, исходя из теории вероятности, но неизвестное как синдром или следствие.

Причинами возникновения ВПР могут быть как внутренние (генетические), так и внешние (средовые) факторы, а также их взаимодействие. Таким образом, по этиологии ВПР выделяют:

- Генетически обусловленные ВПР (геномные, хромосомные, генные аномалии);
- ВПР, возникшие в результате воздействия средовых (тератогенных) факторов (лекарственные препараты, вирусы, алкоголь, заболевания матери и др.);
- Мультифакториальные ВПР (возникающие в результате взаимодействия генетических и средовых факторов).

В подавляющем числе случаев (40-60%) причина возникновения ВПР остается неизвестной (таблица 1).

Таблица 1

Этиологические факторы ВПР [108]

Этиология ВПР	Доля (%)
Генетические факторы	15-25
Хромосомные аномалии	10-15
Генные нарушения	2-10
Мультифакториальные причины	20-25
Средовые факторы	8-12
Заболевания матери	6-8
Плацентарные факторы	2-3
Лекарства/химические агенты	0,5-1
Неизвестные причины	40-60

Генетически детерминированные ВПР

Исходя из этиологической структуры ВПР, генетические факторы обуславливают 15-25% всех ВПР. К генетическим факторам относятся геномные, хромосомные и генные мутации. Как правило, изменения в генетических структурах приводят к формированию множественных пороков развития. В зависимости от природы этиологического фактора выделяют хромосомные и генные синдромы.

Хромосомные синдромы с ВПР. В эту группу входят болезни, обусловленные либо изменением числа хромосом, либо нарушением их структуры. Числовые аномалии хромосом (ХА) происходят чаще всего в результате нерасхождения хромосом в мейозе при формировании гамет. К наиболее распространенным числовым аномалиям относятся трисомии хромосомы 21 (синдром Дауна), хромосомы 18 (синдром Эдвардса), хромосомы 13 (синдром Патау), моносомия хромосомы X (синдром Шерешевского-Тернера). Для большинства синдромов, связанных с нарушением числа аутосом, характерны множественные пороки развития (таблица 2).

Таблица 2

Примеры числовых хромосомных аномалий

Нозология	Наиболее часто встречающиеся ВПР
Синдром Дауна	Пороки сердца (ДМЖП/атриовентрикулярный канал), стеноз/атрезия двенадцатиперстной кишки, пищевода, ануса.
Синдром Эдвардса	Пороки сердца (ДМЖП/СГЛОС/Тетрада Фалло и др.), омфалоцеле, атрезия пищевода, пороки почек, микроцефалия, расщелина губы и/или неба, пороки ЦНС
Синдром Патау	Микроцефалия, голопрозэнцефалия, микрофтальмия, расщелина губы и/или неба, постаксиальная полидактилия, пороки сердца (ДМЖП, тетрада Фалло, ДОС от ПЖ), пороки почек, пороки ЖКТ, пороки половых органов

Примечание. ДМЖП – дефект межжелудочковой перегородки; СГЛОС – синдром гипоплазии левых отделов сердца; ДОС от ПЖ – двойное отхождение сосудов от правого желудочка.

Структурные хромосомные аномалии возникают в результате разрывов в хромосомах с последующим восстановлением в неправильной комбинации. Структурные хромосомные аномалии могут быть унаследованы от родителей (сбалансированные или несбалансированные), либо возникать спонтанно. К структурным хромосомным аномалиям относят транслокации, делеции, дупликации, инверсии, изохромосомы и другие. Структурные аномалии хромосом приводят к хромосомному дисбалансу, что и является причиной нарушения внутриутробного развития и формирования пороков развития у плода (таблица 3).

Таблица 3

Примеры структурных хромосомных аномалий

Нозология	Наиболее часто встречающиеся ВПР органов
Синдром Ди Джорджи (делеция 22q11)	Пороки сердца (ДМЖП/тетрада Фалло/правая дуга аорты), расщелина губы и/или неба, пороки ЖКТ, пороки мочеполовой системы
Синдром Вольфа-Хиршхорна (делеция 4p)	Черепно-лицевые дизморфии, пороки сердца, пороки ЦНС (аномалии мозолистого тела), пороки мочеполовой системы
Синдром кошачьего крика (делеция 5p)	Микроцефалия, пороки сердца, расщелина губы и/или неба

Примечание. ДМЖП – дефект межжелудочковой перегородки; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; ЦНС – центральная нервная система.

Генные синдромы с ВПР. Болезни, которые возникают в результате мутаций в генах, называют моногенными. Такие мутации также могут быть как спорадическими, так и наследуемыми. Наследование моногенных болезней подчиняется законам Менделя, их подразделяют на аутосомно-доминантные (мутация в одном аллеле гена), аутосомно-рецессивные (мутация в двух аллелях гена) и сцепленные с полом (мутации на X или Y хромосомах). (таблица 4).

Таблица 4

Примеры моногенных болезней

Нозология	Наиболее часто встречающиеся ВПР органов
Ахондроплазия	Укорочение конечностей за счет проксимальных отделов, варусная деформация коленных суставов, поясничный лордоз, макроцефалия.

Синдром Смита-Лемли-Опица	Микроцефалия, расщелина губы и/или неба, синдактилия II-III пальцев стоп, полидактилия кистей и стоп, косолапость, пороки половых органов
Эктодермальная дисплазия	Гипотрихоз, гиподонтия, гипогидроз

Тератогенные синдромы с ВПР

Средовые факторы (тератогены) являются причиной возникновения ВПР примерно в 7-10% случаев. Тератогенный эффект определяется следующими условиями:

- Время воздействия повреждающего фактора (критические периоды развития во время беременности);
- Доза повреждающего агента;
- Генотип эмбриона.

Существует несколько критических периодов в развитии эмбриона. В зависимости от времени воздействия повреждающего фактора на эмбрион тяжесть ВПР может быть разной.

Первые 4 недели развития эмбриона связаны с образованием внезародышевых структур и, как правило, в случае воздействия тератогенного фактора в этот период не происходит имплантация эмбриона в матку, что приводит к самопроизвольному прерыванию беременности.

Зачатки органов и систем человека образуются в период активного эмбриогенеза, который протекает с 5 до 12 недель беременности. В это время зародыш обладает повышенной чувствительностью к повреждающему воздействию тератогенных факторов. Воздействие тератогена в данном сроке беременности приведет к появлению серьезных структурных (грубых) ВПР. К появлению малых аномалий развития может привести воздействие тератогена с 9 недели беременности. Тем не менее некоторые органы (например, мозг, зубы) развиваются в течение всей беременности и поэтому пороки таких органов могут возникнуть на любом сроке беременности. Наиболее частые средовые (тератогенные) факторы перечислены в таблице 5.

Средовые (тератогенные) факторы и их влияние на развитие плода [124]

Тератогенный фактор	Наиболее часто встречающиеся проявления
<i>Лекарства и химические вещества</i>	
Алкоголь	Фетальный алкогольный синдром: ЗРП, умственная отсталость, микроцефалия, аномалии глаз, аномалии суставов
Андрогены и высокие дозы прогестогенов	Маскулинизация плодов женского пола разной степени выраженности: двойственность гениталий в виде сращения половых губ и гипертрофии клитора
Аминоптерин	ЗРП, скелетные аномалии, пороки ЦНС
Карбамазепин	Пороки нервной трубки, челюстно-лицевые дефекты, умственная отсталость
Кокаин	ЗРП, микроцефалия, пороки мочеполовой системы, поведенческие проблемы
Диэтилстильбэстрол	Аномалии матки, эрозия шейки матки
Изотретионин	Пороки челюстно-лицевой системы, пороки нервной трубки, пороки сердечно-сосудистой системы, расщелина неба, аплазия тимуса
Карбонат лития	Пороки сердца и сосудов
Метотрексат	Множественные ВПР, чаще всего скелетной системы (лицо, череп, конечности, позвоночник)
Мизопростол	Пороки конечностей, дефекты глазных и черепных нервов, аутистический спектр
Фенитоин	Фетальный гидантоиновый синдром: ЗРП, микроцефалия, умственная отсталость, гребневидный лобный шов, эпикант, птоз века, широкая и вдавленная переносица, гипоплазия фаланг
Тетрациклин	Гипоплазия эмали зубов
Талидомид	Пороки конечностей по типу меромелии (частичного отсутствия) или амелии (полного отсутствия), пороки лица, сердца, почек и глаз
Триметадион	Умственная отсталость, V-образные бровные дуги, низко расположенные уши, расщелина губа и/или неба
Вальпроевая кислота	Пороки челюстно-лицевой системы, пороки нервной трубки, гидроцефалия, пороки сердца и скелета
Варфарин	Гипоплазия носа, шиповатые эпифизы, гипоплазия фаланг, пороки глаз, умственная отсталость
<i>Химикаты</i>	
Метилртуть	Атрофия коры головного мозга, судороги, умственная отсталость
Полихлорированные дифенилы	ЗРП, обесцвечивание кожи
<i>Инфекционные агенты</i>	

Цитомегаловирус	Микроцефалия, хориоретинит, сенсоневральная тугоухость, отставание психомоторного и умственного развития, гепатоспленомегалия, гидроцефалия, церебральный паралич, перивентрикулярная кальцификация головного мозга
Вирус гепатита В	Преждевременные роды, низкий вес при рождении, фетальная макросомия
Вирус простого герпеса	Кожный зуд, наличие везикул на коже, хориоретинит, гепатомегалия, тромбоцитопения, петехии, гемолитическая анемия, гидроанэнцефалия
Парвовирус В19	Фетальная анемия, неимунная водянка плода
Вирус краснухи	ЗРП, пороки сердца и крупных сосудов, микроцефалия, сенсоневральная тугоухость, катаракта, микрофтальмия, глаукома, пигментный ретинит, умственная отсталость, гепатоспленомегалия, аномалии зубов
<i>Toxoplasma gondii</i>	Микроцефалия, гидроцефалия, умственная отсталость, микрофтальмия, хориоретинит, тугоухость
<i>Treponema pallidum</i>	Гидроцефалия, врожденная глухота, умственная отсталость, аномалии зубов и костей
Вирус ветряной оспы	Кожные рубцы, неврологические дефекты (например, парез конечности), микроцефалия, гидроцефалия, судороги, катаракта, микрофтальмия, атрофия глазного нерва, нистагм, хориоретинит, пороки скелета и мочеполовой системы, умственная отсталость
<i>Радиация</i>	
Высокие дозы ионизирующей радиации	Микроцефалия, аномалии скелета, катаракта, умственная отсталость

Примечание. ЗРП – задержка роста плода; ЦНС – центральная нервная система; ВПР – врожденный порок развития.

Таким образом, врожденные пороки имеют различную этиологию, при этом, на данный момент в подавляющем числе случаев установить причину их возникновения не предоставляется возможным. Наличие множественных пороков развития у человека часто свидетельствует о наличии у него генетической перестройки или воздействии тератогенного фактора. На данный момент продолжаются научные и клинические исследования с целью поиска этиологических факторов ВПР для планирования профилактических мероприятий.

1.2 Современное состояние изучения эпидемиологии врожденных пороков развития

1.2.1 Международные системы контроля ВПР

Определение частоты и спектра ВПР стало возможно благодаря существованию мониторинговых систем. Регистры ВПР осуществляют сбор, анализ и интерпретацию данных о выявляемых ВПР в популяции.

Основные задачи мониторинговых систем:

- Систематический сбор и анализ данных о выявляемых случаях ВПР;
- Оценка частот и выявление отклонений от ожидаемых частот ВПР;
- Действия в ответ на выявленные отклонения.

Благодаря выполнению этих задач регистры позволяют определять эпидемиологию ВПР, изучать их этиологию и с учетом этих данных разрабатывать меры профилактики.

Первые эпидемиологические регистры по надзору за распространенностью ВПР среди новорожденных стали возникать в конце 60-х годов XX века. Одним из наиболее сильных стимулов для создания таких регистров стала талидомидовая катастрофа. Именно тогда зародилась идея о создании мониторинговых систем для раннего выявления новых тератогенных факторов. К началу 90-х годов были сформулированы базовые принципы организации и функционирования этих регистров [88].

Следует отметить, что проблема распространенности ВПР в популяциях представляла интерес не только среди медицинского сообщества, но и привлекала внимание государственных деятелей. В 1938 году американский президент Франклин Рузвельт основал некоммерческую организацию March of Dimes (Марш десятицентовиков) для борьбы с полиомиелитом. Однако после успешного внедрения вакцинации против полиомиелита данная организация расширила область своих интересов, обратив внимание на пороки развития, которые являлись частой причиной ранней детской смертности, а также на их профилактику.

В 2006 году фонд March of Dimes выпустил глобальный отчет о ВПР, в котором отражены вопросы этиологии, эпидемиологии и профилактики ВПР [48].

Данные для отчета были взяты из существующих на тот момент баз данных ВПР (Европа, Америка, Африка и т.д.). Авторы отмечают, что возможно избежать до 70% ВПР с помощью мер профилактики и проведения адекватного лечения детям, которое существенно улучшит качество их жизни.

В 2010 году Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) приняла резолюцию, посвященную проблемам, связанным с ВПР у детей по всему миру [181]. Учитывая высокий уровень мертворождений и младенческой смертности среди детей с ВПР, члены ВОЗ определили приоритетными следующие задачи:

1. Повысить осведомленность врачебного сообщества, государственных должностных лиц, а также общества о важности ВПР в структуре детской смертности и инвалидности;
2. Выделять ресурсы, разрабатывать планы и мероприятия по внедрению эффективных мер профилактики ВПР;
3. Расширить охват эффективными профилактическими мероприятиями беременных женщин и женщин, планирующих забеременеть: проведение вакцинации против краснухи, назначение добавок с фолиевой кислотой, проведение программ по борьбе с потреблением табака и алкоголя;
4. Развивать и укреплять государственные мониторинговые системы ВПР для получения точной информации о распространенности ВПР, которая позволит принимать обоснованные решения по профилактике и контролю этих ВПР, а также позволит определить объем необходимой медицинской помощи лицам, имеющим ВПР;
5. Содействовать проведению научных исследований в области этиологии, диагностики и профилактики ВПР;
6. Принять все необходимые меры для обеспечения доступа к использованию полных прав и свобод детьми-инвалидами наравне с другими детьми, отдавать приоритет благополучию и поддержке ребенка с ВПР, а также оказывать содействие семье по уходу за ним.

На данный момент существуют две крупные международные организации, осуществляющие сбор, анализ и интерпретацию данных о частоте и структуре ВПР в большинстве стран мира – EUROCAT (European network of population-based registries for the epidemiological surveillance of congenital anomalies) и ICBDSR (The International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research). За время существования этих организаций накоплен большой массив данных, который позволил определить распространенность ВПР в популяциях, этиологию для отдельных форм и разработать меры профилактики.

EUROCAT – это сеть популяционных регистров, которая позволяет предоставлять актуальную информацию по эпидемиологии врожденных аномалий в Европе, содействовать раннему выявлению новых тератогенных факторов, а также оценивать эффективность мер первичной и вторичной профилактики [75]. По последним данным EUROCAT (отчет 2020 года) из 5,1 миллионов родов ежегодно в странах Европейского союза рождается примерно 127 тысяч (2,5%) детей с врожденными аномалиями [90]. В состав данной организации входит 39 региональных регистров из 23 стран Европы. Эти регистры охватывают примерно одну треть всех родов в Европе.

Сбор данных о выявленных ВПР осуществляется региональными регистрами по унифицированной регистрационной форме, затем передается в центральный регистр EUROCAT. Учитываются пороки среди живорожденных, мертворожденных, индуцированных абортах, кроме того не существует максимального возраста ребенка для регистрации порока. Контроль получаемых данных осуществляется генетиками, благодаря чему информация унифицирована и высококачественна.

Информация о распространенности ВПР, появлении новых кластеров, а также о влиянии пренатальной диагностики в Европе ежегодно публикуется на сайте EUROCAT в виде сводных таблиц и отчетов [89].

С 2015 года EUROCAT является частью Европейской платформы регистрации редких заболеваний (European Platform on Rare Diseases Registration, EU RD Platform) [29]. Главная цель EU RD Platform состоит в сборе информации о

пациентах с редкими заболеваниями из сотни регистров Европы в одном месте для оперативного взаимодействия и анализа полученных данных. Такая база позволит проводить эпидемиологические, клинические, трансляционные и фармакологические исследования надлежащего качества, улучшая необходимую медицинскую помощь для людей с редкими заболеваниями. Кроме преимуществ в отношении проведения научных исследований, перенос центрального регистра EUROCAT в EU RD Platform позволил усилить безопасность хранящихся данных.

Как упоминалось ранее, существует и другая международная мониторинговая система – International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research (ICBDSR или Clearinghouse). ICBDSR является некоммерческой организацией, аффилированная ВОЗ. Данная организация существует с 1974 года. Её главными задачами является разработка и курация исследовательских программ по предупреждению возникновения ВПР и снижению влияния последствий пороков на качество жизни людей.

На сегодняшний день в состав организации входит 36 стран (все континенты, кроме Африки, однако некоторые регистры с этого континента сейчас также присоединятся к ICBDSR), в которых имеется 42 мониторинговых регистра, охватывающих около 4 млн новорожденных в год по всему миру [201].



Рисунок 1. Страны и мониторинговые программы, входящие в состав ICBDSR

В состав ICBDSR входят регистры, функционирующие как на популяционной, так и на больничной основах, унифицированной формы передачи информации о выявленном случае ВПР нет. Согласно условиям данной организации, должны фиксироваться все случаи обнаруженных ВПР у живорождённых, мертворожденных и случаи прерываний беременностей с выявленным ВПР плода. Тем не менее на данный момент существует перечень из 39 видов пороков, обязательных для регистрации.

В 2014 году при поддержке ВОЗ и CDC (Centers for Disease Control and Prevention) создан эпидемиологический онлайн регистр ВПР для стран Азии – South-East Asia Region's Newborn and Birth Defects Database (SEAR-NBBD). Ранее в данном регионе не проводились эпидемиологические исследования ВПР. Регистр включает информацию по ВПР из более чем 150 больниц (больничная основа регистра) и позволяет собирать данные из 7 азиатских стран (Индия, Бангладеш, Таиланд, Непал, Мьянма, Мальдивы, Бутан). Данные из этого регистра не поступают в EUROCAT и ICBDSR [175].

На основании данных, предоставляемых регистрами EUROCAT и ICBDSR, а также с учетом отдельных литературных источников, была разработана Всемирная база данных врожденных заболеваний Modell (The Modell Global Database of Congenital Disorders, MGDb) [87]. Авторы MGDb предлагают подход для использования данных длительно работающих регистров в качестве референсных значений в странах, в которых нет собственных наблюдений по ВПР. Целью создания такой базы данных послужила необходимость в знании эпидемиологических характеристик в каждой стране мира для оценки общего груза болезней, определения влияния профилактических мероприятий и организации медицинской помощи детям с ВПР.

Особенную роль база MGDb сыграла для стран Африки, в которых отсутствуют достоверные данные об истинной частоте ВПР на этой территории. Malhrebe с соавторами показал, что более 95% врожденных аномалий в Южной Африке не подлежат регистрации [123]. Исследователи рекомендуют использование смоделированных с помощью подхода MGDb базовых

популяционных частот и прогнозов по выживаемости в случае отсутствия и наличия лечения ВПР для разработки необходимого уровня медицинской и социальной помощи для проживающего на этой территории населения.

Таким образом, стоит отметить, что мониторинговые системы контроля ВПР существуют в большинстве стран мира. Кроме того, идет работа над формированием регистров в развивающихся странах, в которых ранее эпидемиологические исследования не проводились. За несколько десятилетий существования эпидемиологических регистров ВПР показано, что они являются единственным эффективным инструментом в изучении эпидемиологии, этиологии и профилактики ВПР.

1.2.2 Эпидемиологические характеристики ВПР: мировые данные

Известно, что в развитых странах мира от 2 до 4% новорожденных детей имеют серьезные врожденные пороки развития, которые могут быть выявлены при рождении или в первые месяцы жизни (таблица 6).

Таблица 6

Частота ВПР в разных популяциях мира

Страна	Частота ВПР в популяции (%)	Источник
Страны Западной Европы	2,4	Dolk et al., 2010 [76]
Канада	3,9	Public Health Agency of Canada, 2013 [115]
США	3,0	Centers for Disease Control and Prevention, 2008 [47]
Россия	3,3	Российский статистический ежегодник, 2021 [23]

Значительно выше частота грубых ВПР среди мертворожденных детей, оценки которой колеблются от 6 до 20% случаев [184]. Самопроизвольные выкидыши и неразвивающиеся беременности в первом триместре беременности почти в 50% случаев обусловлены ХА и ВПР у плода [34]. Эти данные подтверждают большое значение ВПР как причины мертворождений и прерываний

беременности. Согласно исследованию Murray JL, врожденные аномалии существенно снижают продолжительность жизни. Поэтому важно отметить, что несмотря на редкость тех или иных ВПР, в сравнении с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, диабетом, травмами и т.д., данные аномалии играют большую роль в планировании мер медицинской помощи населению. Кроме того, ВПР могут быть предотвращены с помощью мер профилактики [74].

В 2010 году Tennant PW с соавторами проанализировали 20-летнюю выживаемость детей с ВПР [196]. В исследование было включено 13758 случаев ВПР из эпидемиологического регистра Северной Англии с 1985 по 2003 гг. Учитывались случаи мертворождений, живорождений, а также прерывания беременности после установления диагноза ВПР у плода. В данной выборке было обнаружено 124 случая (0,9%) поздних выкидышей, 2249 (16,3%) прерываний беременностей после установления диагноза ВПР у плода, 421 случай (3,1%) мертворождений и 10964 (79,7%) живорождений. За период наблюдения возросло количество прерываний беременностей, от 12,4% в 1985 году до 18,3% в 2003 году. Выживаемость среди 10850 (99%) случаев живорождений удалось проследить в течение 20-летнего периода. 20-летняя выживаемость среди живорожденных детей с ВПР сильно различалась в зависимости от группы ВПР. Диапазон 20-летней выживаемости составил от 66,2% для пороков нервной системы до 97,6% для лицевых расщелин. Отмечены ВПР с 100% летальностью, среди них анэнцефалия и двусторонняя агенезия почек. С высокой летальностью в течение первого года жизни связаны голопрозэнцефалия, общий артериальный ствол, гипоплазия левых отделов сердца, синдромы Эдвардса и Патау. Высокие оценки выживаемости были зарегистрированы у детей с атрезией хоан, экстрофией мочевого пузыря/эписпадией, полидактилией, синдактилией, некоторыми пороками конечностей, синдромом ломкой X-хромосомы, синдромами Марфана, Поланда, Рассела-Сильвера и Стиклера: их выживаемость составила 100% за 10 лет. Кроме того, были отмечены ВПР, для которых уровень выживаемости не отличался от общей популяции. К ним относятся такие пороки как расщелина неба (99,3%), редукционный порок верхней конечности (99,1%), синдром Шерешевского-

Тернера (98,6%), дефект межжелудочковой перегородки (98,3%), синдром Кляйнфельтера (98%) и аноректальная атрезия (96,6%).

Полученные в ходе этого крупного исследования данные позволяют дать для семей долгосрочный прогноз о жизни и здоровье ребенка с ВПР, а также рассчитать объем необходимой медицинской и социальной помощи для врачей и организаторов здравоохранения.

Важно отметить, что существуют временные и географические особенности распределения частот ВПР, что делает знание региональных эпидемиологических характеристик ВПР необходимым условием для планирования действий по снижению уровня врожденных аномалий в популяции. Во многих работах показано, что некоторые ВПР встречаются все чаще, в то время как распространенность других снижается. При этом такие закономерности могут быть совершенно разными для отдельных географических территорий. Например, в США за период с 1999 по 2007 годы отмечены положительные тренды для таких пороков как коарктация аорты и синдром Дауна [169], в то время как в Европе за аналогичный период были отмечены положительные тренды по таким порокам как гипоспадия, синдром Эдвардса и дисплазия почек [137]. В обеих территориях динамика нарастания частот наблюдалось для гастрошизиса и омфалоцеле.

Различия частот ВПР на разных территориях могут быть связаны с уровнем развития общественного здравоохранения. В развитых странах уже внедрены такие методы профилактики ВПР как йодирование соли, обогащение муки фолиевой кислотой, вакцинация, адекватное питание будущих матерей. Кроме того, широко развито проспективное медико-генетическое консультирование при планировании беременности. Страны же со средним и низким уровнем развития только начинают внедрять эти меры профилактики ВПР. Кроме того, распространенность некоторых ВПР может различаться в зависимости от расы и этнической принадлежности [188].

В 2010 году выпущена обзорная статья о распространенности ВПР в Европе по данным EUROCAT [76]. В этой статье собраны данные регистров с 2003 по 2007 год. За этот период общая частота ВПР составила 23,9 на 1000 рождений. Из всех

детей с ВПР около 80% были живорожденные, из которых 2,5% умерли в первую неделю жизни; 2% составили мертворождения и замершие беременности с 20 недели гестации, а 18% – случаи прерываний беременностей после пренатального выявления ВПР у плода. В этом исследовании наиболее распространенной группой нехромосомных ВПР стали врожденные пороки сердца с частотой 6,5 на 1000 рождений, затем пороки конечностей (3,8 на 1000), пороки мочеполовой системы (3,1 на 1000) и центральной нервной системы (2,3 на 1000). Частота хромосомных аномалий (ХА) составила 3,6 на 1000 рождений.

Кроме того, была посчитана перинатальная смертность среди детей с ВПР. В расчет были включены случаи замерших беременностей с ВПР после 20 недели вместе с количеством детских смертей в первую неделю жизни от ВПР. В 2004 году данный показатель составил 0,93 на 1000 рождений. Наибольший вклад в перинатальную смертность внесли врожденные пороки сердца (26%), далее хромосомные аномалии (25%) и пороки нервной системы (21%). Наибольший уровень перинатальной смертности был отмечен в Ирландии (2,4 на 1000) и Мальте (2,6 на 1000). Это связано с тем, что в обеих этих странах прерывания беременности с установленным диагнозом ВПР незаконны.

В последнем отчете EUROCAT 2020 года собрана информация об эпидемиологии ВПР за 10-летний период, с 2008 по 2017 гг [90]. В анализ были включены 81 ВПР, а также 3 типа трисомий. В отчете представлены данные по частотам ВПР, а также данные о трендах и кластерах, обнаруженных в Европе. Положительные тренды наблюдаются для таких пороков как коарктация аорты, гипоплазия правых отделов сердца, situs inversus, мультикистозная дисплазия почек, врожденный гидронефроз и косолапость. Тренды к снижению частот отмечены для следующих пороков развития нехромосомной этиологии: открытый артериальный проток, стеноз клапана легочной артерии, гидроцефалия, экстрофия мочевого пузыря и др.

В отчете, в том числе, представлены данные анализа кластеров (локальных изменений частот отдельных пороков развития). Причина выявленных изменений была установлена только для тяжелой микроцефалии в Французской Вест-Индии,

которая возникает в результате заражения вирусом Зика. Другие кластеры чаще всего были связаны с изменением методологии ведения мониторинга или проблемами с качеством ввода и кодировки данных.

Значительный вклад в изучении эпидемиологии ВПР вносит в том числе некоммерческая волонтерская организация National Birth Defects Prevention Network (NBDPN), которая аккумулирует и анализирует информацию о 47 нозологиях ВПР из 39 эпидемиологических регистров США, организованных на популяционной основе [140; 169]. В 2019 году данная организация опубликовала отчет о популяционных частотах ВПР в США с 2010 по 2014 год [127], а также представила анализ изменения частот ВПР во времени в сравнении с периодами с 1999 по 2001 годы [126] и с 2004 по 2006 годы [198].

Согласно данным NBDPN наиболее частыми пороками являются косолапость (16,87 на 10000), синдром Дауна (15,74 на 10000), расщелина губы и/или неба (10,00 на 10000) и атрезия/стеноз легочной артерии (9,51 на 10000). Отмечено нарастание популяционных частот во втором (2004-2006) и третьем периодах (2010-2014) для таких состояний как гастрошизис и синдром Дауна. В третьем периоде отмечено нарастание частот для ДМЖП, тетрады Фалло, омфалоцеле и трисомии 18 хромосомы и снижение частоты расщелины губы и/или неба. При этом показано, что общая популяционная частота и частота большинства отдельных форм зарегистрированных ВПР остается стабильной в течение времени [127].

В большинстве стран мира наиболее распространенной группой ВПР являются врождённые пороки сердца (ВПС) [43]. Согласно проведенному мета-анализу частота ВПС во всем мире статистически значимо выросла с 1970, при этом авторы отмечают, что это объясняется лучшей диагностикой, позволяющей выявлять легкие формы ВПС (ДМЖП, ДМПП, открытый артериальный проток) [100]. Доля таких легких форм составила около 60% среди всех пороков сердца. В то же время частота тяжелых форм оказалась стабильной в течение времени наблюдения, а среди группы пороков сердца, возникающих вследствие обструкции выходного тракта левого желудочка (например, синдром гипоплазии левых

отделов сердца), частота снизилась среди живорожденных благодаря расширению возможностей пренатальной диагностики.

По данным EUROCAT популяционная частота ВПС на территории Европы с 2008 по 2015 годы составила 57,1 на 10000 рождений [166]. В исследовании показано, что общая частота ВПС остается стабильной в течение данного промежутка времени.

Особый интерес представляет изучение эпидемиологии тяжелых форм ВПС. К таким формам относятся: коарктация аорты, общий артериальный ствол, транспозиция магистральных артерий, двойное отхождение сосудов от правого желудочка, аномалия Эбштейна, синдром гипоплазии левых отделов сердца, перерыв дуги аорты, атрезия клапана легочной артерии, единственный желудочек, тетрада Фалло, тотальный аномальный дренаж и атрезия трикуспидального клапана. С 2018 года во всех штатах США, а также в некоторых странах Европы, Латинской Америке, Китае и других, внедрена обязательная пульсоксиметрия для ранней диагностики этой группы ВПС с целью снижения младенческой и детской смертности [199]. Частота этой группы пороков колеблется от 16,5 на 10000 рождений (EUROCAT) до 20,1 на 10000 рождений (NBDPN) [166; 167].

Значительный вклад в младенческую и детскую смертность, а также в уровень инвалидизации вносят врожденные пороки ЦНС. Исследователи отмечают нарастание частот этой группы пороков, но в первую очередь связывают это с повышением качества пренатальных и постнатальных методов диагностики [79]. Исследование временных трендов важно также для отслеживания появления новых тератогенов, как это было показано на примере тяжелой микроцефалии у детей, вызванной появлением вируса Зика в 2015 году [202].

Пристальный интерес в изучении эпидемиологии пороков ЦНС направлен на дефекты нервной трубки (ДНТ) в связи с открытием в 1991 году протективного эффекта фолиевой кислоты, связанного со снижением риска развития ДНТ [173]. Предполагалось, что применение беременными женщинами препаратов фолиевой кислоты за 2-3 месяца до планируемой беременности, а также в I триместре беременности должно привести к снижению частоты ДНТ.

В 2015 году был проведен систематический анализ данных литературы по частоте и динамике частоты ДНТ, охватывающий 75 стран мира [72]. Анализ показал, что частота ДНТ в мире, несмотря на наличие первичной профилактики, остается высокой. Популяционная частота ДНТ в разных странах колеблется в широких пределах, и уровень её зависит как от качества проведения первичной профилактики в регионе, так и от организации мониторинговых систем, осуществляющих регистрацию случаев порока.

К ДНТ относятся, как известно, анэнцефалия, энцефалоцеле и спинно-мозговые грыжи [135]. Общая частота этих трех типов пороков по всему миру согласно мета-анализу Blencowe с соавторами составляет 18,6 (15,3 – 23,0) на 10000 рождений [85]. Из всех случаев 50% представлены случаями ДНТ у плодов, элиминированных после пренатального выявления порока. С наибольшей частотой ДНТ встречаются в Южной Азии и Африке (таблица 7).

Таблица 7

Популяционная частота ДНТ в разных регионах мира [85]

Регион	Частота ДНТ на 10000 рождений	95% ДИ
Южная Азия	31,96	23,81-40,12
Восточная Азия	19,44	15,46-23,41
Северная Африка и Западная Азия	17,45	13,56-21,34
Субсахарская Африка	15,27	10,19-20,34
Австралия	12,1	10,45-13,94
Восточная Европа и Центральная Азия	9,92	7,60-12,24
Европа	8,63	6,80-10,47
Латинская Америка и Карибы	7,78	6,58-8,97
Юго-Восточная Азия	6,76	5,77-7,75

Среди пороков ЦНС, не относящихся к ДНТ, преобладают аномалии мозолистого тела, редукционные пороки головного мозга, а также голопрозэнцефалия (таблица 8) [79]. Большинство этих случаев выявляются в пренатальном периоде, однако показатели могут сильно колебаться в зависимости от региона исследования. Исследователи EUROCAT отмечают значительное нарастание с течением времени частот аномалий мозолистого тела и редукционных

пороков головного мозга, которое связано, по их мнению, с повышением качества пренатальной диагностики.

Таблица 8

Популяционные частоты врожденных пороков ЦНС в Европе с 2005 по 2014 г.г.

[79]

Нозология пороков ЦНС	Частота на 10000 рождений	95% ДИ
Аномалия мозолистого тела	3,25	2,72-3,82
Аринэнцефлия	0,04	0,01-0,07
Голопрозэнцефалия	1,55	1,37-1,77
Другие редукционные деформации головного мозга	2,92	2,51-3,35
Септо-оптическая дисплазия	0,19	0,11-0,26
Мегалоэнцефалия	0,08	0,05-0,11
Врожденные церебральные кисты	0,69	0,49-0,93
Другие уточненные врожденные аномалии мозга	0,75	0,53-1,01
Врожденная аномалия мозга неуточненная	0,39	0,29-0,52
Общая частота	9,78	8,5-11,16

При обнаружении аномалий мозолистого тела требуется тщательное обследование всех органов и систем, в связи с высоким риском ассоциации с пороками других органов. В изолированных случаях, как правило, ребенок не имеет никаких проявлений, однако, наличие сочетанных пороков зачастую говорит о плохом прогнозе для здоровья [53]. В исследовании С. Stoll с соавторами доля сочетанных пороков среди всех зарегистрированных случаев агенезии мозолистого тела составила 73,7% [185], при этом около 30% из них относились к категории «узнаваемых» синдромов, например, хромосомные синдромы (трисомии 21, 18, 13 и др.), моногенные синдромы (синдромы Айкарди, Фринса, Меккеля-Грубера, Моата-Вильсона, Рубинштейна-Тейби и др.) и синдром Денди-Уокера.

Среди пороков мочеполовой системы значительная доля случаев приходится на гипоспадию. Наиболее масштабным исследованием по эпидемиологии данного порока является анализ 27 эпидемиологических регистров, входящих в состав

ICBDSR, за 31 год наблюдений – с 1980 по 2010 годы [110]. Общая частота по всему миру составила 20,9 на 10000 рождений (95% ДИ 19,2–22,6). За весь временной промежуток определяется положительный тренд частот данного порока, при этом за период с 2000 по 2010 нарастание частот статистически значимо.

Пороки мочевыделительной системы (МВС) представляют собой широкий спектр аномалий почек, мочеточника, мочевого пузыря и уретры, которые чаще всего определяются среди лиц мужского пола [45; 134]. Врожденные пороки МВС часто являются причиной хронической почечной недостаточности в детском и взрослом возрасте. Среди пороков МВС врожденный гидронефроз имеет самую высокую частоту [37; 58; 170].

Значительное внимание на данный момент отводится исследованиям, охватывающим большие выборки данных по конкретным типам пороков. Примерами таких исследований за последнее десятилетие, помимо вышеперечисленных, являются описания эпидемиологии для следующих пороков: расщелина губы и/или неба [114], омфалоцеле [27], диафрагмальная грыжа [159], атрезия пищевода [168], атрезии тонкого кишечника [84], МВПР [83], а также таких заболеваний как синдромы Бэквита-Видемана [39], Холт-Орама [106], Меккеля-Грубера [122]. Только благодаря регистрам ВПР появилась возможность изучения эпидемиологических характеристик очень редких ВПР, таких как циклопия, амелия, акардия, экстрофия мочевого пузыря, экстрофия клоаки, неразделившаяся двойня, фокомелия и сиреномелия [31; 35; 44; 46; 54; 63; 69; 139; 180]. Такие глобальные исследования предоставляют данные высокого качества и значительно повышают наше понимание в области этиологии этих пороков. Значимость регистрации всех форм пороков для определения их этиологии также отмечает Ассоциация Акушеров и Гинекологов Японии (The Japan Association of Obstetricians and Gynecologists, JAOG) [161].

Учитывая вышесказанное, очевидно, что изучение эпидемиологических характеристик ВПР представляет собой актуальную задачу общественного здравоохранения в связи с их существенным вкладом в уровни мертворождений, младенческой и детской смертности, детской заболеваемости и инвалидности. При

этом, структура, распределение частот и временные тренды ВПР уникальны для разных территорий. В этой связи, необходимы региональные эпидемиологические исследования для планирования мер профилактики на каждой отдельной территории. К наиболее распространенным группам ВПР во всем мире относятся пороки сердца, ЦНС и мочеполовой системы. Кроме того, значительный вклад в структуру ВПР вносят хромосомные аномалии.

1.2.3 Эпидемиология ВПР, обусловленных хромосомными нарушениями

В эпидемиологических регистрах ВПР регистрируются как изолированные, так и множественные пороки развития. Как упоминалось ранее, МВПР могут быть представлены разными формами: синдромами, следствиями или ассоциациями. В тех ситуациях, когда МВПР диагностируются как известная нозологическая единица, случай вносится в базу данных под соответствующим кодом МКБ 10 пересмотра. Благодаря этому, системы мониторинга ВПР позволяют проводить эпидемиологический анализ не только изолированных форм пороков развития, но и множественных, в частности синдромальных форм. Полнота данных о синдромах будет зависеть от уровня и полноты обследования выявляемых случаев. На сегодняшний день практически все случаи МВПР у новорожденных обследуются цитогенетически и выявленные хромосомные нарушения вносятся в базу данных. Таким образом, регистры ВПР могут являться источниками данных по эпидемиологии хромосомных аномалий.

ХА представляют собой гетерогенную группу наследственных болезней, возникающих в результате изменений количества или структуры хромосом, при этом их клиническая картина очень вариабельна, но, как правило, характерными для них проявлениями являются врожденные пороки развития [138; 154].

Наиболее распространенными группами ХА являются трисомии по хромосомам 21, 18 и 13, а также синдромы Шерешевского-Тернера и Клайнфельтера. Согласно данным EUROCAT их частота в Европе составляет 4,82 на 1000 рождений (2011 – 2019 гг.) [89]. Регистрация выявленных случаев трисомии хромосомы 21 среди живорожденных и плодов является обязательной в

большинстве систем мониторинга ВПР в мире. В связи с чем, к настоящему времени хорошо известна популяционная частота синдрома Дауна, кроме того определены возраст-зависимые риски [197].

В исследовании Н. Dolk выявлен рост частоты частых хромосомных аномалий: в 1987 году их частота составляла 2,3 на 1000 рождений, в 2007 году – 3,4 на 1000 [76]. Данный тренд связан с увеличением среднего возраста рожениц [103].

Поскольку хромосомные аномалии диагностируются уже в пренатальном периоде, для определения популяционных частот необходимо учитывать случаи пренатально выявленных ХА. По данным международного Фонда Медицины Плода (The Fetal Medicine Foundation, FMF) известно, что в структуре всех пренатально выявленных ХА до 50% представлено синдромом Дауна, 17% – синдромом Эдвардса, 8% – синдромом Патау, 10% – синдромом Шерешевского-Тернера, 15% приходится на редкие ХА [19]. Группа редких ХА представлена трисомиями и моносомиями аутосом, за исключением частых аутосомных трисомий и анеуплоидий по половым хромосомам, полиплоидиями, делециями и дупликациями, несбалансированными транслокациями и маркерными хромосомами.

За последнее десятилетие существенно расширились возможности диагностики ХА, благодаря появлению молекулярного кариотипирования или хромосомного микроматричного анализа (ХМА), позволяющего выявлять микрохромосомные перестройки (copy number variations – CNV), которые не видны при стандартном кариотипировании. В зависимости от плотности маркеров, расположенных на микроматрице, возможна диагностика CNV размером от 1 тыс. пар нуклеотидов, что существенно превышает разрешающую способность стандартного кариотипирования. ХМА является диагностическим методом, то есть не требует проведения дополнительных подтверждающих его результатов методов. Таким образом, стала возможной диагностика не только таких частых хромосомных заболеваний как синдромы Дауна, Эдвардса и Патау, но и

микроделеционных, микродуплиционных синдромов, а также болезней импринтинга [32; 51; 200].

Важность и актуальность использования ХМА для диагностики ХА на сегодняшний день не вызывает сомнений. В настоящее время рекомендуется его применение в качестве теста первой линии у детей с недифференцированной умственной отсталостью, аутизмом и множественными пороками развития [64].

Диагностика ХА в пренатальном периоде возможна с помощью проведения инвазивной манипуляции (биопсия ворсин хориона/амниоцентез/кордоцентез) с последующим генетическим обследованием плодного материала [116; 117].

Для генетической диагностики в пренатальном периоде чаще всего используется стандартное кариотипирование, которое позволяет определить крупные хромосомные перестройки, примерно от 7 млн. пар нуклеотидов. Однако, существуют клинические случаи, когда при нормальном кариотипе плода остаются подозрения в отношении генетического заболевания. В таком случае для определения диагноза и точного прогноза для жизни и здоровья плода существует необходимость в проведении дополнительных, более точных методов обследования.

Согласно проведенным международным исследованиям, в сравнении со стандартным кариотипированием ХМА позволяет дополнительно выявлять 7-10% ХА [189]. Американская коллегия акушеров-гинекологов (The American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG) рекомендует проведение ХМА в качестве теста первой линии при наличии одного и более ВПР у плода. Такая стратегия позволяет дополнительно определить около 6% ХА [56].

Важно отметить, что при наличии изолированных ВПС плода диагностическая значимость ХМА может составлять от 7% (в случае ДМЖП) до 30% (в случае патологии выходного тракта) [36; 38; 50]. При увеличении толщины воротникового пространства более 3,5 мм по результатам ультразвукового скрининга первого триместра в регламентированные сроки (дополнительно 5% находок) [98].

На сегодняшний день популяционные частоты и структура редких ХА в мире достоверно не определены. Таких работ практически нет и это связано с тем, что в большинстве регистров учитываются только частые формы хромосомных нарушений. Оценить распространенность редких ХА попытались в двух работах: Baena N. с соавт. (2003) и Wellesley D. с соавт. (2012) [149; 174].

В исследовании Baena N. с соавторами по данным 19 регистров EUROCAT частота всех хромосомных аномалий составила 2,62 на 1000 рождений, а частота редких ХА 0,17 на 1000 рождений. Редкие ХА были представлены делециями (самая частая ХА в этой группе), дупликациями, трисомиями хромосом 8, 9, 10, 14, 15 и 16 и несбалансированными перестройками [7]. Однако в этой работе определялась частота редких ХА, выявленных только при пренатальном исследовании.

В исследовании Wellesley D. с соавторами проанализированы данные 16 регистров из 11 европейских стран, входящих в EUROCAT, за период с 2000 по 2006 годы [174]. В данной работе учитывались все случаи ХА, включая редкие, среди живорожденных, мертворожденных и прерванных беременностей в сроке до 20 недель с ХА у плода. Всего за анализируемый период в базе EUROCAT было зарегистрировано 10323 случая ХА, что составило 4,38 на 1000 рождений. Структура зарегистрированных ХА была представлена следующим образом: синдром Дауна – 53%, синдром Эдвардса – 13%, синдром Патау – 5%, анеуплоидии по половым хромосомам – 13%, редкие ХА – 17%. Общая частота редких ХА составила 0,74 на 1000 рождений (1737 случаев). Среди них 899 были живорожденные, из которых 40 умерли на 1 году жизни, 778 были живы в 1 год, в 81 случае данных о жизни нет. Таким образом, было посчитано, что 3,3–3,7 случаев на 10000 рождений нуждаются в длительной специализированной помощи, что важно при планировании объемов медицинской помощи населению. Авторы отмечают, что у них получены самые высокие показатели частот ХА, в том числе и редких. Однако в этой работе определялась частота редких ХА, выявленных только при пренатальном исследовании.

J.C. Donnelly с соавторами провели анализ 1082 плодов с пороками развития, выявленными пренатально, среди которых у 752 был определен нормальный кариотип [38]. При проведении ХМА у эуплоидных плодов был выявлен 61 случай (8,1%) вариантов числа копий, трактуемых как патогенные или с неясной клинической значимостью. Чаще всего «недоброкачественные» CNV отмечались при обнаружении у плода пороков сердца (15,6%, $p < 0,001$), пороков лица (15,2%, $p < 0,001$), и внутригрудных пороков (диафрагмальная грыжа, гипоплазия грудной клетки, короткие ребра и др.) (15,0%, $p < 0,004$), при учете всех случаев, изолированных или множественных. При анализе только изолированных случаев наибольшее количество находок было при пороках сердца и почек (15,0%, $p < 0,036$ и 10,6%, $p < 0,012$, соответственно). Данные, полученные в работе J.C. Donnelly, по типам перестроек представлены в таблице 9.

Таблица 9

Случаи субмикроскопических перестроек у плодов с пороками развития, выявленными при УЗИ [38]

Copy number variation	Делеция	Дупликация	Всего	Процент, %
22q11.21	10	1	11	18
17q12	5	1	6	9,8
16p13.11	4	2	6	9,8
1q21.1	-	3	3	4,9
10q21.1	2	-	2	3,3
15q13.3	-	2	2	3,3
Другие случаи	17	14	31	50,8
Общее число случаев	38	23	61	100

В 2015 году были представлены данные по 1033 плодам с ультразвуковыми находками, для которых был проведен ХМА [154]. В данной работе, учитывая рекомендации ACMG, ХМА был тестом первой линии в случае наличия у плода маркеров ХА, неструктурных нарушений (например, задержка роста плода), пороков развития и увеличения шейной складки более 3,5 мм. Среди них 76 случаев (7,4%) были представлены хромосомными перестройками, которые не относятся к

частым ХА и триплоидиям. При этом из них 19 находок были микроскопически детектируемые и 57 субмикроскопическими.

Несмотря на нормальные результаты кариотипирования и ХМА, остается достаточно большое число плодов с пороками развития без установленного генетического диагноза. В связи с этим возможно дополнительное использование технологий секвенирования нового поколения, таких как секвенирование генома и экзона [93]. Данные тесты позволяют определить наличие однонуклеотидных замен, то есть установить диагноз моногенного заболевания.

Учитывая высокую стоимость секвенирования генома и сложную интерпретацию данных, рекомендации ACOG (The American College of Obstetricians and Gynecologists) предлагают сосредоточиться на использовании в пренатальном периоде только секвенирования экзона [56]. Авторы отмечают ограниченное количество случаев, описанных в литературе по использованию данного метода. Тем не менее исходя из этих данных предполагается выявление дополнительных 20-30% генетических диагнозов среди детей с множественными пороками развития, обусловленных моногенными заболеваниями.

Использование секвенирования экзона в пренатальном периоде сильно ограничено сроками получения результата тестирования, который в среднем составляет более 6 недель. Учитывая данную продолжительность возможно упущения сроков, когда беременная может принимать решение о сохранении или прерывании беременности. Кроме того, большое количество вариантов с неизвестной клинической значимостью, обнаруживаемых при этом тестировании, часто оставляет больше вопросов, чем ответов. В этой связи, ACOG рекомендует использовать секвенирование экзона в пренатальном периоде только в исследовательских целях и только после тщательной консультации врача-генетика, который сможет объяснить все преимущества и недостатки метода.

Из вышесказанного следует, что поиск этиологических факторов ВПР продолжается до сих пор. На данный момент, известны популяционные частоты частых ХА (трисомии 21, 18 и 13 хромосом, синдромы Шерешевского-Тернера и Клайнфельтера), однако популяционные характеристики других хромосомных

аномалий еще не определены. С момента появления ХМА в клинической практике существенно расширились возможности диагностики ХА. В связи с этим, необходимы углубленные научные исследования в области распространенности редких ХА.

1.3 Методы профилактики и их влияние на частоту врожденных пороков развития в популяции

Профилактика ВПР представляет собой важную задачу общественного здравоохранения и органов правительства во всех странах мира [91].

Выделяют следующие уровни мер медицинской профилактики пороков среди детей и взрослых [70]:

- Первичная профилактика – это меры преконцепционной профилактики, направленной на снижение рисков возникновения пороков у детей (например, сбалансированное питание, прием фолиевой кислоты до и во время беременности, исключение влияния тератогенов, проспективное медико-генетическое консультирование);
- Вторичная профилактика включает профилактические мероприятия с целью раннего выявления ВПР у плода с последующим ранним лечением или прерыванием беременности в случае несовместимых с жизнью пороков развития;
- Третичная профилактика состоит из раннего выявления, диагностики и лечения случаев ВПР среди детей для предотвращения или сведения к минимуму рисков ухудшения состояния, осложнений, инвалидности.

Очевидно, что профилактика врожденных аномалий требует надежных эпидемиологических данных о распространенности и типах врожденных дефектов, источником которых являются регистры ВПР [77]. С другой стороны, системы мониторинга ВПР являются инструментом для оценки эффективности первичной профилактики и влияния пренатального скрининга и пренатальной диагностики (вторичной профилактики) на частоту ВПР.

Как упоминалось выше, существуют разные причины возникновения ВПР. Научные данные показывают, что существует возможность снижения распространенности ВПР в популяциях благодаря применению методов первичной профилактики за счет воздействия на этиологические факторы ВПР.

Два европейских проекта, EUROCAT и EUROPLAN (European Project for Rare Diseases National Plans Development) в 2013 году предоставили рекомендации по первичной профилактике ВПР в Европе [91]. Документ охватывает перечень физических, химических, биологических и социальных факторов, на которые потенциально можно воздействовать.

В рекомендациях предложена стратегия преконцепционной профилактики, которая позволит улучшить состояние здоровья матери и ребенка, а также исходы беременности. Согласно этой стратегии, необходимо проводить опрос каждой женщины репродуктивного возраста относительно планирования беременности в ближайший год. В случае положительного ответа, необходимо проинформировать, что некоторые заболевания матери и прием препаратов могут негативно воздействовать на течение беременности и провести необходимое консультирование и обследование.

В ходе преконцепционных консультаций врачам рекомендовано информировать всех женщин о необходимости приема добавок с фолиевой кислотой и витамином Д, контроле функции щитовидной железы, контроле веса, вакцинации от гепатита В и краснухи. Помимо этого, важно собирать информацию о сопутствующих хронических заболеваниях, особенно о таких как сахарный диабет и эпилепсия, а также принимаемых препаратах. Кроме того, необходимо информировать семейные пары о необходимости избегания женщиной приема алкоголя и снижении активного и пассивного курения.

Помимо вышеперечисленного важно контролировать и регулировать применение химических веществ и поллютантов, признанных тератогенами. Для этого необходимо обеспечить наличие в странах соответствующих систем надзора, а также минимизировать воздействие таких веществ на беременных на их рабочем месте.

Таким образом, EUROCAT и EUROPLAN рекомендуют следующие действия для обеспечения мер первичной профилактики:

- Проведение преконцепционных консультаций врачами для семейных пар с разделением их на группы низкого и высокого риска возникновения ВПР;
- Организация мероприятий по санитарному просвещению, ориентированных на потенциальных будущих родителей;
- Регуляторные действия со стороны правительства в отношении таких факторов как лекарства, химические вещества, инфекционные агенты, продукты питания, алкоголь, табак и наркотики;
- Осуществление мониторинговых и исследовательских проектов для поиска и обновления научных знаний о мерах первичной профилактики.

В 1991 году был доказан протективный эффект заблаговременного приема фолиевой кислоты в отношении дефектов нервной трубки (ДНТ) у плода [173]. С того момента рекомендовано информировать женщин репродуктивного возраста о необходимости ежедневного приема 400 мкг фолиевой кислоты за 1-3 месяца до наступления беременности и в первом триместре беременности в таблетированном виде [25; 145]. В 1998 году в некоторых странах мира на государственном уровне было внедрено обязательное обогащение муки фолиевой кислотой, так как число женщин репродуктивного возраста, которые принимали фолиевую кислоту в достаточном объеме, оставалось низким [107].

Однако, несмотря на предпринятые меры, с 1991 года не удалось добиться значимого снижения количества ДНТ среди живорожденных детей [101]. В исследовании Kanchlera с соавторами 2019 года, построена прогностическая модель количества предотвращенных фолат-зависимых пороков в зависимости от уровня обогащения фолатами пшеничной и/или кукурузной муки [26]. Показано, что в странах с обязательным обогащением муки фолиевой кислотой (56 стран мира) достигнуты высокие уровни количества предотвращенных фолат-зависимых пороков. Такая государственная политика отдельных стран позволила предотвратить около 23% случаев ДНТ по всему миру в 2019 году. Однако, авторы

статьи акцентируют свое внимание на отсутствие обязательного обогащения продуктов питания фолиевой кислотой в большинстве стран мира (рисунок 2).

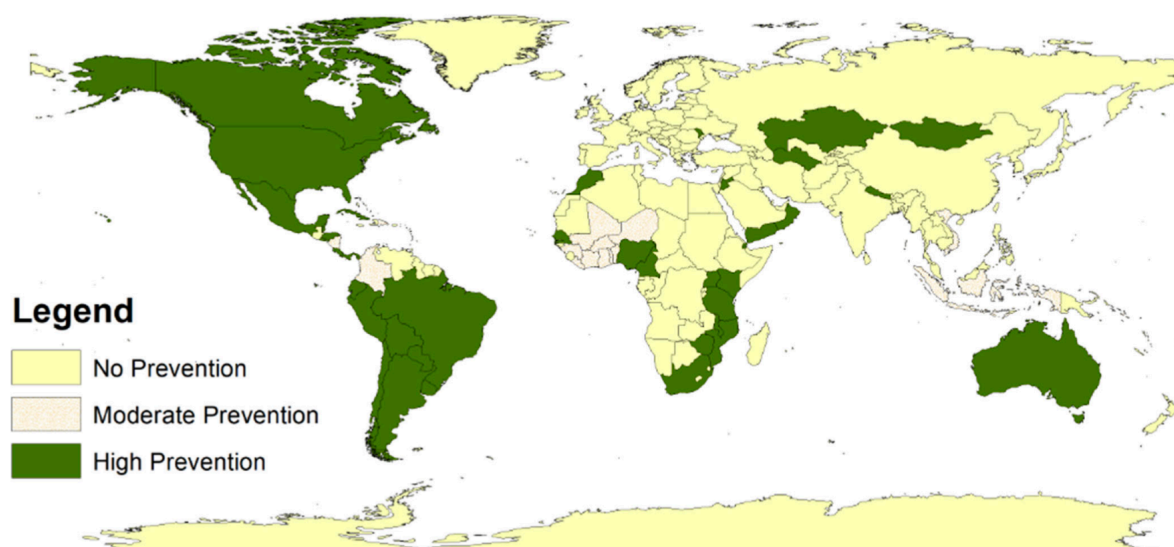


Рисунок 2. Наличие профилактики фолат-зависимых пороков с помощью обязательного обогащения продуктов питания фолиевой кислотой в странах мира в 2019 году. Отсутствие профилактики (желтый цвет) – страны мира, в которых потребляется менее 20 мкг/день фолиевой кислоты из обогащенной муки; средний уровень профилактики (бежевый цвет) – страны мира, в которых потребляется в среднем 100 мкг/день (20-150 мкг/день) фолиевой кислоты из обогащенной муки; высокий уровень профилактики (зеленый цвет) – страны мира, в которых потребляется в среднем 200 мкг/день (≥ 150 мкг/день) или более фолиевой кислоты из обогащенной муки [26].

Аналогичные результаты получены в Европе [172]. Согласно данным исследователей отсутствие обязательного обогащения продуктов питания фолиевой кислотой в Европе приводит к возникновению примерно 1000 беременностей с ДНТ плода в год.

Вторичная профилактика представляет собой комплекс мероприятий по раннему выявлению ВПР во время беременности с целью принятия мер, направленных на снижение уровня заболеваемости. На сегодняшний день к мерам вторичной профилактики относят методы пренатальной диагностики (УЗИ, МРТ, генетическое тестирование плода с помощью инвазивной диагностики), ранние лечебные вмешательства во время беременности или сразу после родов, а также

медико-генетическое консультирование супружеской пары и их родственников, в случае необходимости, с определением риска повтора. Если после установленного диагноза ВПР плода происходит индуцированное прерывание беременности, либо случается самопроизвольный выкидыш, неразвивающаяся беременность или мертворождение, рекомендовано проводить аутопсию для уточнения пренатального диагноза.

Возможности пренатальной диагностики ВПР с каждым годом становятся все шире. Ультразвуковая диагностика пороков развития в пренатальном периоде значительно влияет на оценку популяционных частот пороков. Так, благодаря пренатальной диагностике стали чаще выявляться легкие формы пороков, которые имеют слабые клинические проявления в постнатальном периоде, например, изолированные аномалии мозолистого тела [68]. С другой стороны, выявление пороков с неблагоприятным прогнозом для здоровья ребенка, в некоторых случаях приводит к прерыванию беременности, что также влияет на частоты среди новорожденных детей. При этом, разные исследования отмечают необходимость повышения качества ультразвуковой диагностики и постоянного обучения специалистов для улучшения показателя пренатальной выявляемости ВПР [148; 193].

Важно отметить, что за последнее десятилетие усовершенствовались и расширились возможности скрининга и диагностики генетических заболеваний плода в пренатальном периоде [143; 144]. Кроме того, диагноз в отношении частых хромосомных заболеваний на данный момент устанавливается в значительно более ранние сроки беременности [109].

С 2003 года разработан и позднее внедрен в некоторых странах мира комбинированный скрининг I триместра, который позволяет определять риски в отношении частых хромосомных заболеваний у плода [112]. Данный скрининг включает в себя ультразвуковое обследование (определение размера толщины воротникового пространства и наличия носовой кости) и анализ биохимических показателей крови беременной женщины (b-ХГЧ и РАРР-А). Чувствительность данного скрининга составляет по разным данным около 90% [73]. Кроме того,

существует возможность проведения неинвазивного пренатального скрининга, обладающего чувствительностью более 99% на синдром Дауна [128]. По результатам этих скрининговых обследований отбирается группа беременных, которым предлагается проведение диагностического тестирования – биопсия ворсин хориона или амниоцентез с дальнейшим генетическим обследованием плода. Такой подход позволил информировать женщин о существующем у их плода заболевании в ранние сроки беременности. На основании этих данных в некоторых странах беременная может принять решение о прерывании беременности; тем самым снижаются частоты ХА среди новорожденных [104].

Таким образом, разработка мер профилактики ВПР возможна только при наличии регистров ВПР. С одной стороны, регистры позволяют изучать этиологию пороков, что, соответственно, в дальнейшем позволит предотвратить рождение больного ребенка, с другой – уведомить системы здравоохранения о существующих частотах и структуре ВПР в регионе для дальнейшего формирования необходимого объема диагностической и лечебной помощи населению.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Административно-территориальная характеристика Московской области

Московская область (МО) – один из крупнейших субъектов Российской Федерации, входящий в состав Центрального Федерального округа. Площадь данной территории составляет 44,3 тыс. км², численность постоянного населения – более 7,5 млн. человек (от 6870,6 тыс. человек в 2011 году до 7599,6 тыс. человек в 2019 году) [24]. Рождаемость за год в среднем составляет около 85 тыс. детей (таблица 10).

Таблица 10

Количество родившихся в Московской области с 2011 по 2019 гг.

Год	Количество родившихся
2011	76487
2012	83426
2013	85386
2014	90041
2015	94688
2016	96808
2017	88883
2018	82231
2019	73731

В 2012 году часть территорий МО перешла в состав города Москвы (Троицк, Московский и Щербинка), тем самым уменьшив общую площадь МО на 14,4 тыс. м², численность населения сократилась на 230 тыс. человек. С 2014 по 2019 была произведена реформа территорий, в ходе которой муниципальные районы преобразовывались в городские округа. В 2019 году в состав МО входило 52 города областного подчинения с/без административной территории, 3 поселка городского типа с административной территорией (Лотошино, Серебряный Пруды, Шаховская) и 5 закрытых административно-территориальных образований (Власиха, Восход, Звездный городок, Краснознаменск, Молодежный) (рисунок 3).



Рисунок 3. Административная карта Московской области [18]

С 2014 года в области было организовано строительство новых перинатальных центров. К 2019 году на территории МО функционировало 7 государственных медицинских учреждений третьего уровня, оказывающих помощь по профилю «акушерство и гинекология»: ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» (ГБУЗ МО МОНИИАГ), ГБУЗ МО «Видновский перинатальный центр», ГБУЗ МО «Коломенский перинатальный центр», ГБУЗ МО «Московской областной перинатальный центр», ГБУЗ МО «Московской областной центр охраны материнства и детства», ГБУЗ МО «Наро-Фоминский перинатальный центр», ГБУЗ МО «Щелковский перинатальный центр». Таким образом, МО стала субъектом Российской Федерации с наибольшим количеством данных учреждений.

Маршрутизация беременных в медицинские организации государственной системы здравоохранения МО осуществляется согласно Распоряжению Министерства здравоохранения МО от 24.02.2021 № 29-р [17]. Беременные с выявленными ВПР у плода, с акушерскими осложнениями, с отягощенным

акушерским анамнезом, а также с экстрагенитальными заболеваниями должны быть проконсультированы профильными специалистами в медицинских учреждениях МО третьего уровня.

В условиях ГБУЗ МО МОНИИАГ организовано медико-генетическое отделение (МГО), в обязанности которого входят проведение экспертного УЗИ, медико-генетическое консультирование, проведение инвазивной пренатальной диагностики в случае высокого риска хромосомного заболевания у плода и/или наличие у него ВПР, а также организация пренатального консилиума с определением прогноза для жизни и здоровья плода.

2.2 Материалы и объем исследования

Работа выполнена на базе медико-генетического отделения ГБУЗ МО МОНИИАГ. В настоящей работе объектом исследования являются плоды, живорожденные и мертворожденные дети с выявленными ВПР в перинатальном периоде. Материалом для исследования являются данные эпидемиологического мониторинга ВПР в МО за период с 2011 по 2019 годы.

Ведение регистра ВПР в Российской Федерации было начато в 1998 году. В 1999 году мониторинг врожденных пороков проводился в 25 регионах Российской Федерации, затем присоединились все оставшиеся субъекты. Регистры организованы на популяционной основе, что подразумевает учет всех выявленных случаев ВПР у детей, чьи родители проживают в пределах отдельного региона, а также случаев ВПР у плодов, элиминированных после пренатального выявления порока развития. Такой подход предоставляет возможность получения наиболее полных эпидемиологических данных в области.

Система мониторинга организована по принципу «зонтика». Мониторинг представляет собой трехуровневую систему, в котором первый уровень представлен роддомами, детскими лечебно-профилактическими учреждениями и прозектурами, второй уровень представляют региональные регистры на базах медико-генетических консультаций (МГК) и центров (МГЦ), и третий уровень – общероссийский мониторинговый регистр (рисунок 4). Такая система сбора

данных позволяет собирать данные о выявленных ВПР из множественных источников, которые постоянно пополняются и конкретизируются.

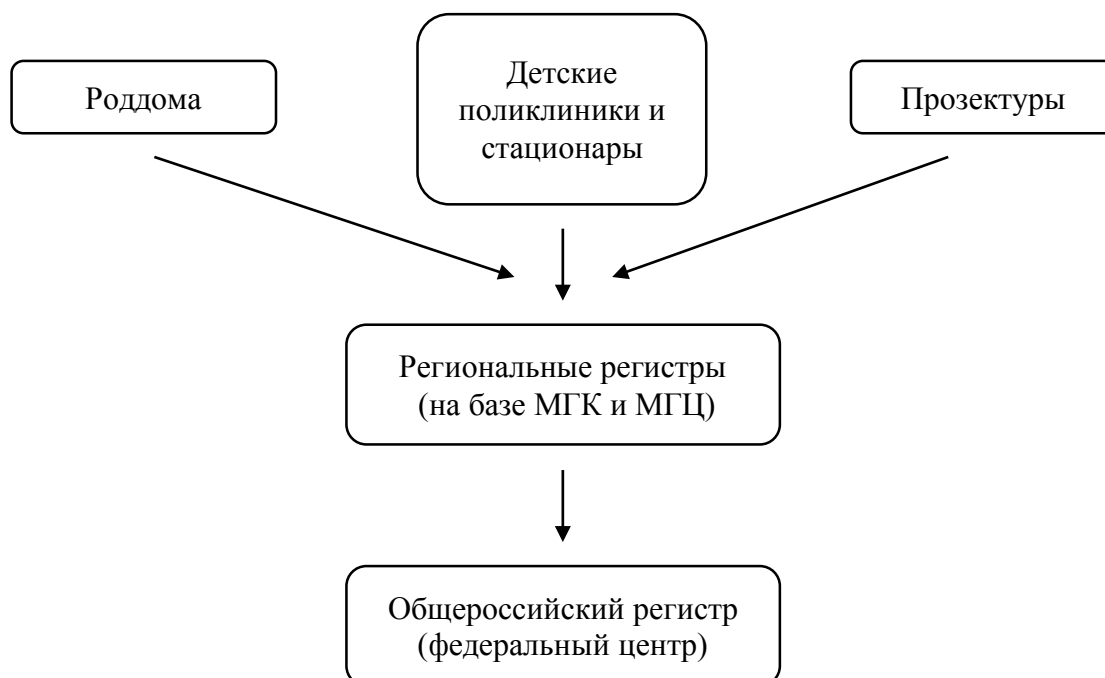


Рисунок 4. Системы организации регистра ВПР в Российской Федерации (принцип «зонтика») [13]

На каждый случай выявленного ВПР заполняется унифицированное извещение о выявленном пороке развития (приложение 1). Информация о каждом случае ВПР включает данные о половой принадлежности ребенка/плода, массе тела при рождении, состоянии при рождении (живорожденный, мертворожденный, плод), возрасте матери на момент родов, порядковом номере родов. В извещении имеется описание фенотипа ребенка, на основании которого по каждому случаю проводится клинический анализ данных. Окончательный диагноз устанавливается врачом-генетиком, все пороки кодируются с использованием международной классификации болезней 10 пересмотра.

Для оценки частот ВПР в базу мониторинга ВПР также поступают сведения об общем числе новорожденных в регионе по отчетной форме «Сведения обо всех родившихся» (приложение 2). Также, как и для отдельных случаев ВПР, эта группа

разделена по полу, массе тела новорожденных, возрасту матери при рождении и порядковому номеру родов.

Задачами центрального регистра является сравнительный межрегиональный анализ популяционных частот и динамики ВПР, анализ причин наблюдаемых изменений частот, оценка эффективности мер профилактики, а также проведение научных исследований.

Согласно рекомендациям международных систем регистрации и изучения пороков развития, для оценки популяционных частот и сравнительного анализа данных выделяется группа селективных пороков или ВПР обязательного учета (ВПР ОУ), к которым относятся пороки с точными диагностическими критериями и высоким уровнем выявления в первые дни жизни ребенка. В Российской Федерации в системе мониторинга в группу ВПР ОУ входят 20 грубых пороков развития: анэнцефалия (код по МКБ 10 - Q00), спинномозговая грыжа (Q05), энцефалоцеле (Q01), гидроцефалия (Q03), микрофтальмия/анофтальмия (Q11.1; Q11.2), микроотия/анотия (Q16.0; Q17.2), транспозиция крупных сосудов (Q20.3), гипоплазия левого сердца (Q23.4), расщелина неба (Q35, кроме Q35.7), расщелина губы/неба (Q36-Q37), атрезия пищевода (Q39.0, Q39.1), атрезия аноректального отдела (Q42.0-Q42.3), двусторонняя агенезия почек (Q60.1, Q60.4, Q60.6), гипоспадия (Q54, кроме Q54.4), эписпадия (Q64.0), экстрофия мочевого пузыря (Q64.1), редукционные пороки конечностей (Q71 – Q73), диафрагмальная грыжа (Q79.0), омфалоцеле (Q79.2), гастрошизис (Q79.3), а также синдром Дауна (Q90). Однако, в системы мониторинга могут вноситься и другие грубые пороки развития, хромосомные и некоторые генные заболевания. Кроме того, существует возможность отмечать наличие множественных пороков.

Помимо синдрома Дауна в работе проводится эпидемиологический анализ других хромосомных аномалий. Хромосомные перестройки согласно МКБ-10 кодируются кодами Q90-Q99. Частые ХА имеют следующие коды: Q90 – Синдром Дауна, Q91 – Синдром Эдвардса и Патау, Q96-Q98 – Анеуплоидии половых хромосом. Анализируемые в данной работе редкие хромосомные аномалии относятся к следующим группам: Q92 – Другие трисомии и частичные трисомии

аутосом, не классифицированные в других рубриках; Q93 – Моносомии и утраты части аутосом, не классифицированные в других рубриках; Q99 – Другие аномалии хромосом, не классифицированные в других рубриках. В начале работы все зарегистрированные случаи ХА были проверены на корректность кодировки, в случае необходимости произведена ее коррекция.

Регулярный мониторинг ВПР в МО проводится с 2000 года. Регистр ВПР МО с 2001 по 2010 годы являлся единственным представителем Российской Федерации в системе ICBDSR, так как были соблюдены все требования данной организации по регистрации, кодированию и передаче получаемых данных. С 2011 года в базе стали фиксироваться случаи прерывания беременности после установленного диагноза ВПР у плода, что значительно повысило силу эпидемиологического анализа в регионе.

Сведения о каждом случае ВПР передаются в виде унифицированных извещений из медицинских учреждений Московской области, где выявляются случаи ВПР, в медико-генетическое отделение ГБУЗ МО МОНИИАГ.

В базе регистра МО фиксируются все случаи выявленных ВПР сверх обязательного перечня. Такая стратегия позволяет рассчитать базовые частоты для всех групп ВПР как по отдельности, так и в целом, а также спланировать объем необходимой медицинской и социальной помощи непосредственно для данного региона.

Всего в базе регистра за анализируемый период зарегистрировано 612336 рождений. Общее число случаев ВПР составило 15486, включая живорожденных, мертворожденных и случаи прерывания беременности после пренатального обнаружения ВПР у плода.

2.3 Методы исследования

Для регистрации случаев ВПР проводился клинический анализ присылаемых извещений с оценкой фенотипа с целью постановки диагноза и кодирования случая ВПР.

Оценка общей популяционной частоты ВПР рассчитывалась как отношение числа живорождённых, мертворожденных и плодов с пороком развития к общему числу рождений:

$$\text{Частота ВПР } (F) = \frac{n(\text{ЖР} + \text{МР} + \text{П})}{N}$$

где ЖР – живорожденные,

МР – мертворожденные,

П – элиминированные плоды с ВПР,

n – число детей с ВПР,

N – общее число рождений.

Полученное число умножалось на 10000, таким образом, частоты ВПР были определены на 10000 рождений.

Для определения влияния профилактических мероприятий (пренатальный скрининг и пренатальная диагностика) рассчитывалась частота порока только среди новорожденных без учета плодов:

$$\text{Частота ВПР } (f) = \frac{n(\text{ЖР} + \text{МР})}{N(\text{ЖР} + \text{МР})}$$

где ЖР – живорожденные,

МР – мертворожденные.

Базовые частоты рассчитывались за 5-летний период наблюдений. При этом значения доверительного интервала (ДИ, CI, confidence interval) представляют собой интервал значений, в пределах которого с вероятностью 95% находится ожидаемое значение рассматриваемого параметра.

Для построения прогностических моделей (трендов) изменения уровня частот во времени использованы методы регрессионного анализа.

Уравнение парной линейной регрессии:

$$y = a_1x + a_0$$

где y – уровень частот ВПР,

x – порядковый номер года наблюдений,

a_1 – коэффициент регрессии,

a_0 – const, постоянная.

Уравнение полиномиальной регрессии:

$$y = a_1 x^2 + a_1 x + a_0$$

где y – уровень частот ВПР,

x – порядковый номер года наблюдений,

a_1 – коэффициент регрессии,

a_0 – const, постоянная.

Решение об использовании типа применяемой функции при проведении регрессионного анализа основывалось на значении коэффициента детерминации R^2 . Использовалось уравнение с коэффициентом детерминации наиболее близком к значению 1.

С целью оценки изменения уровня популяционных частот во времени использовался корреляционный анализ с расчетом коэффициента корреляции r_{xy} Пирсона. Теснота связи коэффициента корреляции оценивалась согласно шкале Чеддока (таблица 11).

Таблица 11

Шкала Чеддока для оценки тесноты коэффициента корреляции r_{xy}

Значение коэффициента корреляции, r_{xy}	Характеристика тесноты корреляционной связи
<0,1	Связь отсутствует
0,1-0,3	Слабая связь
0,3-0,5	Умеренная
0,5-0,7	Заметная
0,7-0,9	Высокая
0,9-0,99	Весьма высокая

Уровень статистической значимости нулевой гипотезы принимался равным 0,05.

Статистический анализ результатов исследования произведен с помощью использования программ IBM SPSS Statistics 26 и Microsoft Excel.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ОБСУЖДЕНИЕ

3.1 Популяционные частоты врожденных пороков развития в Московской области

Как известно, основными источниками эпидемиологических данных по ВПР являются регистры ВПР, с помощью которых можно определить популяционные частоты ВПР, изучить особенности их распространения и динамические изменения во времени. В данном исследовании проведены оценка и анализ частот отдельных нозологических форм ВПР за 9-летний период, что позволило получить так называемые базовые или накопленные оценки популяционных частот, которые представляют собой присущие для каждого конкретного региона частоты, включающие как особенности мониторируемой популяции (в том числе, генетические характеристики), так и влияния средовых факторов.

С 2011 по 2019 годы в региональном регистре ВПР Московской области зарегистрировано 612336 рождений, что составило 79,3% от общего числа рождений в регионе (число рождений в области согласно официальным данным составило 771681 [24]). Количество случаев ВПР за анализируемый период составило 15486, включая живорожденных, мертворожденных и случаи прерывания беременности после обнаружения ВПР у плода. Таким образом, суммарная частота ВПР в области составила 252,9 (95% ДИ: 229,7–289,7) на 10 000 рождений.

В представленной когорте превалирует количество живорожденных с ВПР, их доля составляет 72,1%, в то время как доли элиминированных плодов и мертворожденных составляют 26,8% и 1,1%, соответственно.

В структуре пороков наиболее распространенными группами хромосомных ВПР в Московской области являются врожденные пороки сердечно-сосудистой системы (59,00 на 10 000), пороки мочеполовой системы (36,99 на 10 000), центральной нервной системы (20,30 на 10 000) и верхних и нижних конечностей (19,66 на 10 000) (рисунок 5) [5].

Кроме того, существует большая гетерогенная группа множественных врожденных пороков развития (МВПР) (18,44 на 10 000) [16]. К МВПР относятся случаи наличия двух и более пороков разных систем органов у одного ребенка. Очевидно, что в группе детей с МВПР существует вероятность наличия хромосомного, либо генного синдрома, которые могут быть диагностированы с помощью специального генетического обследования. В связи с этим возможна некорректная кодировка таких случаев в регистре и изучение этой группы пороков требует самостоятельного исследования.



Рисунок 5. Структура и частота ВПР (на 10 000 рождений) в Московской области, 2011 – 2019 гг.

На втором месте по частоте среди всех ВПР располагается группа хромосомных аномалий (43,65 на 10 000), в которой зарегистрированы случаи трисомии хромосомы 21, а также все другие частые и редкие хромосомные аномалии (рисунок 6). Более подробная информация о частоте и структуре хромосомных аномалий в области представлена в разделе 3.3.



Рисунок 6. Структура и частота хромосомных аномалий (на 10 000 родов) в Московской области, 2011 – 2019 гг.

Как упоминалось ранее, в системе мониторинга, функционирующего в регионах Российской Федерации, для сравнительного анализа данных выделена группа из 20 пороков обязательного учета (ВПР ОУ), а также синдром Дауна. Оценки популяционных частот для этих пороков за каждый год наблюдения представлены ниже.

Q00 Анэнцефалия и подобные пороки развития

Анэнцефалия – порок развития ЦНС, для которого характерно отсутствие больших полушарий головного мозга и свода черепа. Относится к группе дефектов нервной трубки (ДНТ). В случае если дополнительно затронут позвоночный столб, может быть установлен диагноз краниорахисхиза и/или инциэнцефалии. Данные пороки развития имеют 100% летальность. Среди всех пороков ЦНС анэнцефалия является наиболее распространенной формой, наряду со *spina bifida*. Факторами риска являются дефицит фолиевой кислоты в организме матери, а также сахарный диабет, прием вальпроевой кислоты с целью лечения эпилепсии, ожирение и гипертермия [135]. Эти факторы риска применимы для всех ДНТ: анэнцефалии, *spina bifida* и энцефалоцеле.

Всего за анализируемый период в Московской области зарегистрировано 272 случая анэнцефалии, из них 254 представлены элиминированными плодами

(93,38%) и по 9 случаев из числа живо- и мертворождённых (по 3,31% соответственно). Базовая частота анэнцефалии составила 4,44 на 10 000 рождений (95% ДИ: 3,38–6,05). Распределение по исходу беременности и частоты данного порока по годам представлены в таблице 12.

Таблица 12

Популяционные частоты анэнцефалии в Московской области на 10 000 рождений с 2011 по 2019 гг.

	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	Всего:
Живорожденные	0	1	2	1	2	1	1	1	0	9
Мертворожденные	1	0	1	1	2	2	1	1	0	9
Плоды	27	18	20	29	29	33	33	35	30	254
Всего детей с ВПР	28	19	23	31	33	36	35	37	30	272
Частота	4,18	2,55	3,08	3,75	4,06	4,45	6,14	7,99	6,25	4,44

Из представленной таблицы видно, что частоты анэнцефалии в регионе колеблются в широких пределах, от 2,55 до 7,99 случаев на 10 000 рождений с тенденцией к повышению частот (смотри главу 3.2).

Согласно проведенному в 2022 году мета-анализу частота анэнцефалии в мире составляет 5,1 на 10 000 рождений (95% ДИ 4,7–5,5) [102]. При этом, самая высокая частота регистрируется в Австралии (таблица 13). В эпидемиологическом исследовании Демиковой Н.С. с соавторами базовая частота анэнцефалии в субъектах Российской Федерации составила 4,63 (95% ДИ: 4,40–4,88) [14]. Таким образом, базовая частота анэнцефалии в Московской области согласуется с данными мировой литературы и имеет средний уровень на территории России.

Таблица 13

Популяционные частоты анэнцефалии на 10 000 рождений на разных континентах мира [102]

	Популяционная частота (95% ДИ)
Общая частота	5,1 (4,7–5,5)
Австралия	8,6 (7,7–9,5)
Азия	6,5 (5,5–7,7)
Африка	6,5 (1–9,9)
Европа	4,8 (4,2–5,5)
Америка	4,3 (3,8–4,8)

Q01 Энцефалоцеле

Энцефалоцеле (черепно-мозговая грыжа) – самый редкий порок из группы ДНТ, при котором часть мозгового вещества оказывается вне черепной коробки вследствие дефекта костей черепа, формируя грыжевое выпячивание. По локализации в системе МКБ выделяют затылочное, лобное, носолобное энцефалоцеле, а также энцефалоцеле других локализаций. Данный порок требует сложной нейрохирургической коррекции, прогноз для здоровья ребенка зависит от размера и содержимого грыжевого мешка [33].

В базе регистра ВПР Московской области с 2011 по 2019 годы зарегистрировано 89 случаев энцефалоцеле, из них 14 живорожденные (15,73%) и 75 – плоды (84,27%). Базовая частота за весь период наблюдения составила 1,45 на 10 000 рождений (95% ДИ: 0,99–2,07) (таблица 14). В сравнении с обобщенными данными Российской Федерации (частота 1,34; 95% ДИ 1,21–1,47) и EUROCAT (частота 1,04; 95% ДИ: 0,96–1,12) полученные частоты в Московской области находятся в пределах средних значений [14; 89].

Таблица 14

Популяционные частоты энцефалоцеле в Московской области на 10 000 рождений с 2011 по 2019 гг.

	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	Всего:
Живорожденные	1	3	2	3	0	1	1	2	1	14
Плоды	5	7	12	12	9	4	5	10	11	75
Всего детей с ВПР	6	10	14	15	9	5	6	12	12	89
Частота	0,90	1,34	1,88	1,81	1,11	0,62	1,05	2,59	2,50	1,45

Q05 Spina bifida (спинномозговая грыжа)

Спинномозговая грыжа (СМГ) – врожденный порок развития позвоночного столба, при котором не происходит полного смыкания задних дуг позвонков, что приводит к выпячиванию структур спинного мозга. По уровню поражения выделяют spina bifida в шейном, грудном, поясничном, либо сакральном отделах. Частым сопутствующим диагнозом является гидроцефалия, которая возникает в результате смещения в большое затылочное отверстие структур мозжечка (синдром Арнольда-Киари тип II) и, как следствие, нарушения циркуляции

спинномозговой жидкости. Прогноз для здоровья ребенка зависит от уровня и размера поражения, сопутствующих диагнозов, а также срока проведения хирургического вмешательства [177].

В Московской области с 2011 по 2019 годы зарегистрировано 372 случая *spina bifida* всех локализаций, из них плодов 205 случаев (55,11%), живорожденных – 160 (43,01%), мертворожденных – 4 (1,88%). Популяционная частота составила 6,08 на 10 000 рождений (95% ДИ: 4,84–7,66) с тенденцией к повышению частот во времени (таблица 15). По данным EUROCAT частота СМГ составляет 4,7 на 10 000 (95% ДИ: 4,54–4,87) с отсутствием динамики за период наблюдения [89].

Таблица 15

Популяционные частоты спинномозговой грыжи в Московской области на 10 000 рождений с 2011 по 2019 гг.

	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	Всего:
Живорожденные	14	13	15	27	32	22	10	15	12	160
Мертворожденные	1	1	1	1	0	1	0	0	2	7
Плоды	13	21	15	16	36	25	29	27	23	205
Всего детей с ВПР	28	35	31	44	68	48	39	42	37	372
Частота	4,18	4,70	4,15	5,32	8,36	5,94	6,85	9,07	7,71	6,08

На сегодняшний день известно, что в странах с обязательным обогащением продуктов питания фолиевой кислотой частота спинномозговых грыж и других ДНТ ниже. Так, согласно мета-анализу 2016 года Atta С.А. с соавторами показано, что частота *spina bifida* в странах с обязательным обогащением продуктов питания фолиевой кислотой составляет 3,52 (95% ДИ 3,21–3,85) на 10 000 рождений против частоты 5,22 (95% ДИ: 4,62–5,90) на 10 000 рождений в странах, где такой профилактики нет (таблица 16) [101].

Таблица 16

Популяционная частота спинномозговой грыжи на разных континентах мира, 1985-2010 гг. [101]

	Частота на 100 000 рождений (95% ДИ)
<i>Регионы с наличием обязательного обогащения продуктов питания фолиевой кислотой</i>	
ж/р	33,86 (31,05–36,92)
ж/р+м/р	30,37 (27,42–33,63)

ж/р+м/р+плоды	35,22 (32,18–38,56)
<i>Регионы с отсутствием обязательного обогащения продуктов питания фолиевой кислотой</i>	
ж/р	48,35 (41,07–56,93)
ж/р+м/р	47,74 (43,66–52,20)
ж/р+м/р+плоды	52,29 (46,28–59,08)
<i>Африка</i>	
ж/р	78,18 (30,66–202,55)
ж/р+м/р	54,32 (36,71–80,39)
ж/р+м/р+плоды	нет данных
<i>Азия</i>	
ж/р	81,37 (35,05–188,90)
ж/р+м/р	87,99 (66,83–115,86)
ж/р+м/р+плоды	243,14 (48,34–1223,04)
<i>Австралия</i>	
ж/р	37,69 (10,51–135,21)
ж/р+м/р	51,48 (42,98–61,66)
ж/р+м/р+плоды	61,66 (51,44–73,91)
<i>Европа</i>	
ж/р	59,76 (39,19–91,12)
ж/р+м/р	59,54 (32,98–107,49)
ж/р+м/р+плоды	52,73 (45,43–61,21)
<i>Северная Америка</i>	
ж/р	36,87 (34,36–39,55)
ж/р+м/р	36,08 (33,50–38,87)
ж/р+м/р+плоды	38,70 (34,41–43,53)
<i>Южная Америка</i>	
ж/р	нет данных
ж/р+м/р	81,33 (59,56–111,06)
ж/р+м/р+плоды	нет данных

Россия не относится к странам, где проводится обогащение продуктов питания фолиевой кислотой. Популяционная частота спинномозговой грыжи в России составляет 6,18 (95% ДИ: 5,91–6,46) [14]. Как видно, полученные частоты *spina bifida* в Московской области характерны для стран с отсутствием обязательного обогащения продуктов питания фолиевой кислотой. Исследования показывают, что женщины репродуктивного возраста не принимают достаточного количества фолиевой кислоты с пищей и в качестве витаминных добавок [171; 172]. В этой связи, учитывая тяжелый характер клинических проявлений данного порока и высокий уровень живорождений, врачам и организаторам здравоохранения стоит

особое внимание уделять разработке и внедрению мер первичной профилактики в регионе и стране на государственном уровне.

Q03 Гидроцефалия

Гидроцефалия – порок развития ЦНС, для которого характерно накопление избыточной цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) в желудочках головного мозга, возникающего в результате нарушения продукции и/или абсорбции ЦСЖ.

В Московской области зарегистрировано 246 случаев врожденной гидроцефалии, из которых 152 случая порока наблюдалось у живорожденных (61,79%), 90 – у плодов (36,58%) и 4 – у мертворожденных детей (1,63%). Частота данного ВПР составила 4,02 (95% ДИ: 2,77–5,36) на 10 000 рождений (таблица 17).

Таблица 17

Популяционные частоты врожденной гидроцефалии в Московской области на 10 000 рождений с 2011 по 2019 гг.

	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	Всего:
Живорожденные	6	15	9	31	22	25	23	14	7	152
Мертворожденные	0	0	0	1	2	0	1	0	0	4
Плоды	2	5	10	17	9	13	12	10	12	90
Всего детей с ВПР	8	20	19	49	33	38	36	24	19	246
Частота	0,23	2,68	2,55	5,92	4,06	4,70	6,32	5,18	3,96	4,02

В работе Garne E. проведен эпидемиологический анализ распространенности врожденной гидроцефалии и исходов беременности с этим заболеванием среди четырех популяционных регистров EUROCAT [59]. Анализировалась информация, имеющаяся в регистрах с 1996 по 2003 годы, включая живорожденных, мертворожденных и плодов. Из анализа были исключены гидроцефалии, ассоциированные с ДНТ. Частота врожденной гидроцефалии составила 4,65 случая на 10 000 рождений (95% ДИ: 3,77–5,74), из них 47% были представлены живорожденными, 2% мертворожденными и 47% случаев плодами. В ходе исследования определено, что данный диагноз имеет высокую долю сочетанных пороков, кроме того высока частота ранней младенческой смертности. По данным EUROCAT обобщенная оценка частоты гидроцефалии по всем регистрам за 2011 –

2009 годы составила 4,4 случаев (95% ДИ: 4,24–4,55) на 10 000 без какой-либо динамики во времени [89].

Более высокие частоты данного ВПР были получены в исследовании 25 регистров ICBDSR за период с 2000 по 2014 год. Среди данных регистров базовая частота врожденной гидроцефалии составила 6,82 на 10 000 рождений (95% ДИ: 6,70–6,93). Исследователи отмечают, что врожденная гидроцефалия в ряде случаев входит в спектр проявлений некоторых аутосомно-рецессивных синдромов. Предполагается, что поскольку в исследование включены страны с высоким уровнем кровнородственных браков, полученные частоты оказались выше в сравнении с европейскими данными. В Китае и Африке частоты врожденной гидроцефалии оказались еще выше (8,3 и 26,7 на 10 000 рождений, соответственно) [60; 163].

Таким образом, согласно литературным данным, частота врожденной гидроцефалии колеблется в широких пределах в разных регистрах и отдельных странах. Полученные частоты в Московской области сравнимы с европейскими данными.

Q11.0, Q11.2 Анофтальм/микрофтальм

Анофтальм и микрофтальм – тяжелые врожденные пороки развития, для которых характерно отсутствие, либо малый размер глазного яблока соответственно. Данные пороки имеют низкую популяционную частоту по всему миру.

В Московской области за исследуемый период зарегистрировано всего 3 случая данного порока. Все они представлены живорождениями, среди плодов данный диагноз не регистрировался. Популяционная частота составила 0,05 на 10 000 рождений (95% ДИ: 0,00–0,11) (таблица 18).

Таблица 18

Популяционные частоты анофтальма/микрофтальма в Московской области на 10 000 рождений с 2011 по 2019 гг.

	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	Всего:
Живорожденные	0	0	0	2	1	0	0	0	0	3
Всего детей с ВПР	0	0	0	2	1	0	0	0	0	3
Частота	0	0	0	0,24	0,12	0	0	0	0	0,05

В 2018 году проведен анализ зарегистрированных случаев анофтальмии и микрофтальмии с 1999 по 2009 годы в популяционном регистре Техаса [78]. Согласно проведенному исследованию более половины (55,7%) пациентов имели сопутствующий хромосомный, либо генный синдром. Популяционная частота с учетом синдромальных форм составила 3,0 случая на 10 000 рождений. Частота несиндромальных изолированных форм на 10 000 рождений составила 0,23 случая, для несиндромальных форм в составе с другими пороками развития – 1,33 случая. Число случаев микрофтальмии превышало число анофтальмии. Факторами риска в исследовании были определены наличие антенатальной гибели плода в анамнезе и сахарный диабет матери.

Более низкие оценки были получены в том же году исследователями NBDPN. Согласно их данным в США с 2011 по 2015 год частота анофтальмии/микрофтальмии составила 1,5 (95% ДИ: 1,4–1,5) случая на 10 000 рождений, дополнительным фактором риска определен возраст матери старше 40 лет [141]. Согласно оценке EUROCAT частота анофтальмии/микрофтальмии с 2011 по 2019 год составляет 0,62 (95% ДИ: 0,56–0,68) [89].

Полученные частоты в Московской области существенно ниже оценок зарубежных исследований. В определенной степени различия в частоте этих пороков связаны с субъективной оценкой микрофтальмии. Тем не менее пороки этой группы относятся к редким порокам развития и исследование их эпидемиологии представляет собой трудность для небольших регистров.

Q16.0, Q17.2 Анотия/микротия

Анотия – врожденный порок развития наружного уха, характеризующийся его полным отсутствием, а также отсутствием слухового прохода, что приводит к тугоухости. Для микротии характерна гипоплазия ушной раковины в сочетании с ее деформацией с или без атрезии слухового прохода.

За исследуемый период в Московской области зарегистрировано 18 случаев анотии/микротии только среди живорожденных, плоды и мертворожденные с этим пороком в базе регистра отсутствуют (таблица 19). Популяционная частота порока составила 0,29 (95% ДИ: 0,11–0,45) случаев на 10 000 рождений.

Популяционные частоты аномалии/микротии в Московской области на 10 000 рождений с 2011 по 2019 гг.

	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	Всего:
Живорожденные	2	0	3	3	4	4	0	2	0	18
Всего детей с ВПР	2	0	3	3	4	4	0	2	0	18
Частота	0,30	0	0,40	0,36	0,49	0,55	0	0,43	0	0,29

В 2011 году проведен комбинированный анализ популяционных регистров EUROCAT, ICBDSR и NBDPN, который позволил оценить мировые данные по распространенности аномалии/микротии [121]. В данном исследовании было зарегистрировано 8917 случаев аномалии/микротии на 43 279 396 рождений. Таким образом, популяционная частота порока в мире составила 2,06 (95% ДИ: 2,02–2,10) на 10 000 рождений, медиана равна 1,43 с интерквартильным размахом от 0,79 до 2,21 (min – 0, max – 7,19). Территориями с большей распространенностью порока стали Центральная и Южная Америка, Азия, Северная Европа, более низкие частоты представлены в Западной, Южной и Восточной Европах.

Таким образом, по данным регистров разных стран частота аномалии/микротии колеблется в широких пределах. В какой-то степени различия могут быть связаны с различной трактовкой микротии. В этой связи в некоторых регистрах отдельно определяется частота аномалии. Данный порок является редким, как и аномалия/микрофтальм. В связи с этим, с целью оценки достоверных базовых частот в Московской области необходим более длительный период наблюдения и накопление данных.

Q20.3 Дискордантное желудочково-артериальное соединение (транспозиция магистральных сосудов)

Транспозиция магистральных сосудов (ТМС) – врожденный цианотический порок сердца, представляющий собой разобщение большого и малого кругов кровообращения за счет смещения магистральных артерий: аорта выходит из правого желудочка, легочная артерия – из левого. При таком строении сердечно-сосудистой системы (ССС) оксигенированная кровь не поступает к внутренним

органам человека, так как циркулирует в малом кругу кровообращения, а венозная кровь циркулирует в большом кругу, вызывая гипоксию и цианоз. Уже в первый час после рождения у новорожденного с этим пороком наступает тяжелая гипоксемия и метаболический ацидоз, при отсутствии лечения порок не совместим с жизнью. В некоторых случаях (30–40%) порок сочетается с дефектом межжелудочковой перегородки (ДМЖП) или другими пороками ССС, которые позволяют артериальной и венозной крови смешиваться, в таком случае клиническая картина не столь выражена [52]. На сегодняшний день разработаны эффективные способы хирургической коррекции данного порока сердца.

Доля ТМС в структуре пороков ССС составляет около 5% [157]. В общей структуре заболеваемости количество выявленных случаев в пренатальном периоде на сегодняшний день согласно литературным данным составляет до 50% [153]. Отмечено, что с начала XXI века данный показатель существенно повысился за счет повышения качества ультразвуковой диагностики, что позволило разработать алгоритм своевременной медицинской помощи беременной и живорожденному, а также привело к снижению уровня смертности [150].

В Московской области зарегистрировано 132 случая ТМС, среди которых 122 (92,43%) случая выявлено у живорожденных и 10 (7,57%) – у плодов, мертворожденных с ТМС нет. Базовая популяционная частота составила 2,16 (95% ДИ: 1,54–2,64) (таблица 20).

Таблица 20

Популяционные частоты транспозиции магистральных сосудов в Московской области на 10 000 рождений с 2011 по 2019 гг.

	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	Всего:
Живорожденные	11	18	18	16	16	21	15	5	2	122
Плоды	2	0	0	0	0	2	3	0	3	10
Всего детей с ВПР	13	18	18	16	16	23	18	5	5	132
Частота	1,94	2,42	2,41	1,93	1,97	2,84	3,16	1,08	1,04	2,16

Расчетная популяционная частота ТМС в США по данным NBDPN с 2014 по 2018 годы составила 2,3 (95% ДИ: 2,2–2,4) случая на 10 000 рождений [167]. При этом, в исследовании Mai С.Т. с соавторами, в котором анализировались

популяционные частоты ВПР на территории США с 2010 по 2014 год, популяционная частота ТМС была выше и составляла 3,03 (95% ДИ: 2,87–3,18) [127]. По данным EUROCAT популяционная частота ТМС в Европе с 2011 по 2019 годы составляет 3,40 (95% ДИ: 3,26–3,55), что выше оценок NBDPN [89].

Как видим, полученные базовые частоты ТМС в Московской области находятся в пределах международных оценок. Однако, при анализе обращает на себя внимание малое количество пренатально выявляемых случаев. Для оценки выявляемости ТМС в пренатальном периоде в Московской области необходимо проведение дополнительного исследования с целью выяснения достоверных причин наблюдаемого явления.

Q23.4 Синдром гипоплазии левых отделов сердца

Синдром гипоплазии левых отделов сердца (СГЛОС) – врожденный порок сердца (ВПС), характеризующийся недоразвитием левого желудочка сердца в сочетании с атрезией и/или стенозом аортального и митрального клапанов, а также, в некоторых случаях, с ДМЖП. При данном пороке развития системный кровоток в пренатальном периоде осуществляется правым желудочком благодаря ретроградному току крови в аорте через артериальный проток. Однако, артериальный проток закрывается на 1-2 сутки жизни. В этой связи, необходимо хирургическое вмешательство, которое направлено, в первую очередь, на сохранение тока крови в артериальном протоке. При отсутствии хирургической коррекции дети в большинстве случаев погибают на 1 неделе жизни [105].

В Московской области установлено 177 случаев СГЛОС за исследуемый период, таким образом, базовая частота в регионе составила 2,89 случая на 10 000 рождений (95% ДИ: 2,11–3,83) (таблица 21). Количество случаев порока среди плодов незначительно больше количества живорождений (50,85% против 46,89%, соответственно). Доля мертворождений составила 2,26%. Минимальная частота составила 0,94 на 10 000 рождений в 2013 году, максимальная – 4,32 в 2018 году. В динамике с 2013 по 2018 год наблюдается рост частоты СГЛОС. Однако в 2019 году частота ниже ожидаемой. Возможно имеется недоучет порока среди новорожденных детей.

Популяционные частоты синдрома гипоплазии левых отделов сердца в
Московской области на 10 000 рождений с 2011 по 2019 гг.

	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	Всего:
Живорожденные	13	5	2	15	17	16	12	1	2	83
Мертворожденные	0	0	1	1	0	1	0	0	1	4
Плоды	9	8	4	5	9	15	11	19	10	90
Всего детей с ВПР	22	13	7	21	26	32	23	20	13	177
Частота	3,29	1,74	0,94	2,54	3,20	3,96	4,04	4,32	2,71	2,89

Согласно мета-анализу 2019 года базовая частота СГЛОС во всем мире составляет 1,78 (95% ДИ: 1,62–1,95) на 10 000 рождений, доля в структуре всех ВПС равна 2,56% [100]. Однако, в исследование не были включены случаи прерывания беременности. В заключении отмечено, что среди живорожденных частота пороков сердца, которые ассоциированы с обструкцией выносящих трактов левого желудочка, к которым в том числе относится СГЛОС, существенно снизилась с 1995 по 2017 год за счет пренатальной диагностики и последующего прерывания беременности.

Согласно оценке NBDPN, популяционная частота СГЛОС в США с 2014 по 2018 год составила 2,7 случая (95% ДИ: 2,6–2,8) на 10 000 рождений. У плодов и детей мужского пола СГЛОС регистрировался значительно чаще, по возрасту матери различий обнаружено не было. По данным EUROCAT частота порока составляет 2,45 (95% ДИ: 2,33–2,56), соотношение живорожденных и плодов примерно равное [89]. В России по данным объединенной базы мониторинга ВПР с 2010 по 2014 год частота СГЛОС составила 1,07 (95% ДИ: 0,96–1,19) на 10 000 рождений, доля индуцированных прерываний беременности составила 41,7% [11].

Таким образом, полученные базовые частоты СГЛОС в Московской области совпадают с результатами зарубежных исследований, соответственно, можно предположить, что выявляемость изучаемого ВПС в пренатальном периоде и среди живорожденных находится на должном уровне.

Q35 Расщелина неба и Q37 Расщелина губы с/без неба

Расщелины губы и неба (РГН) – врожденные дефекты челюстно-лицевой области с разной степенью выраженности клинических проявлений. Расщелина губы и расщелина неба имеют различные патогенетические механизмы, в этой связи популяционные частоты для них рассчитываются отдельно. Вместе лицевые расщелины являются одной из наиболее распространенных групп ВПР по всему миру.

Всего в базе данных Московской области за анализируемые годы выявлено 196 случаев расщелины неба и 455 случаев расщелины губы с/без неба, базовые частоты равны 3,20 (95% ДИ: 2,65–3,68) и 7,43 (95% ДИ: 6,58–8,49), соответственно (таблицы 22, 23). Практически все случаи расщелин неба (98,98%) зарегистрированы у живорожденных, не было выявлено ни одного случая среди индуцированных аборт и мертворожденных. При расщелине губы доля живорождений составила 88,35%, элиминированных плодов – 10,77%, мертворождений – 0,88%.

Таблица 22

Популяционные частоты расщелины неба в Московской области на 10 000 рождений с 2011 по 2019 гг.

	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	Всего:
Живорожденные	27	26	19	21	30	27	21	11	12	194
Мертворожденные	0	0	0	0	2	0	0	0	0	2
Всего детей с ВПР	27	26	19	21	32	27	21	11	12	196
Частота	4,03	3,49	2,55	2,54	3,93	3,34	3,69	2,38	2,50	3,20

Таблица 23

Популяционные частоты расщелины губы с/без неба в Московской области на 10 000 рождений с 2011 по 2019 гг.

	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	Всего:
Живорожденные	43	40	47	52	61	47	44	28	40	402
Мертворожденные	0	0	0	1	2	0	1	0	0	4
Плоды	8	4	1	3	6	10	9	4	4	49
Всего детей с ВПР	51	44	48	56	69	57	54	32	44	455
Частота	7,62	5,91	6,43	6,77	8,48	7,05	9,48	6,91	9,16	7,43

В 2003 году была учреждена международная перинатальная база данных лицевых расщелин (the International Perinatal Database of Typical Orofacial Clefts, IPDТОС), целью которой является изучение и анализ эпидемиологических данных по распространенности лицевых расщелин, зарегистрированных в таких мониторинговых регистрах как EUROCAT, NBDPN и ISBDSR [114]. В 2011 году IPDТОС провела крупное международное исследование, охватывающее 54 регистра по всему миру, в отношении распространенности расщелины губы с/без неба. Общая частота составила 9,92 (95% ДИ: 9,70–10,14) на 10 000 рождений со значительными колебаниями частот по территориальному принципу. Самые низкие частоты были определены для Южной Африки, Италии и США, в то время как самые высокие были получены в таких странах как Германия, Япония и Дания. На территории Восточной Европы популяционные частоты колеблются от 7,18 (95% ДИ: 5,93–8,61) до 10,11 (95% ДИ: 8,92–11,42) на 10 000 рождений. В странах со средним и низким уровнем дохода популяционные частоты лицевых расщелин выше. По оценке Kadir A. с соавторами в этих странах 1 ребенок из 730 рождается с лицевыми расщелинами, популяционная частота составляет 13,8 (95% ДИ: 12,0–15,6) на 10 000 рождений [187].

В более позднем исследовании распространенности лицевых расщелин в округе Дании с 1980 по 2014 годы частота расщелин неба была определена равной 6,9 на 10 000 рождений, расщелин губы с/без неба 14,8 на 10 000 рождений [136]. Аналогично данным Московской области не было зафиксировано пренатального выявления расщелины неба. За исследуемые периоды не было зарегистрировано значимых колебаний частот изучаемых ВПР. Авторы подчеркивают, что выявленные ими частоты лицевых расщелин выше, чем сообщалось во многих других странах.

В 2023 году опубликовано одно из последних мультицентровых исследований эпидемиологии расщелины губы с или без расщелины неба, в котором проанализированы данные 22 программ стран Европы и Америки, входящих в ICBDSR [28]. Согласно проведенному исследованию частота РГН существенно варьировала в разных программах: от 1,26 до 10,37 на 10 000

рождений за период наблюдения с 1974 по 2014 годы. Суммарная частота, равная 6,4 на 10 000 рождений, немного ниже, чем можно было бы ожидать на основе мировой литературы (таблица 24). Авторы подчеркивают, что различия в частотах могут быть связаны с различиями в методах наблюдения, организации регистров (на больничной и популяционной основе). Также важно учитывать географическую территорию, охваченную регистром, что может быть очень полезно при попытке определения возможных причин наблюдаемой, к примеру, высокой частоты порока.

Таблица 24

Частота РГН по данным программ ICBDSR (ранжировано по убыванию частоты)

Страна	Тип программы	Период наблюдений	Частота РГН на 10 000	Доля ж/р (%)	Доля м/р (%)	Доля ЭП (%)
Мексика	Больничный	1978–2013	10,37	90,43	9,57	0
Германия	Популяционный	1980–2014	10,09	83,43	6,97	9,6
Южная Америка	Больничный	1995–2014	9,78	90,64	9,36	0
Иран	Больничный	2004–2012	9,77	99,36	0,64	0
Аргентина	Больничный	2009–2014	9,61	97,15	2,85	Н/д
Нидерланды	Популяционный	1981–2014	8,82	93,95	2,62	3,43
США-Юта	Популяционный	1995–2012	8,67	90,66	3,37	5,97
Швеция	Популяционный	1974–2014	7,42	95,47	0,93	3,6
Великобритания	Популяционный	1998–2014	7,36	80,19	0,95	18,38
США-Арканзас	Популяционный	1993–2012	6,9	94,86	3,62	0,95
Словакия	Популяционный	2001–2013	6,35	97,39	0,87	1,09
США-Атланта	Популяционный	1994–2008	6,21	85,59	5,02	8,52
Украина	Популяционный	2000–2013	5,81	81,28	2,13	14,47
Мальта	Популяционный	1995–2013	5,25	80,95	19,05	0
Франция	Популяционный	1981–2014	4,98	70,64	5,28	24,08
Италия-Ломбардия	Популяционный	2003–2012	4,88	80	3,08	16,92
Испания	Больничный	1995–2013	4,15	65,16	1,29	33,55
Колумбия	Больничный	2011–2014	4,03	100	0	0
Италия-Тоскана	Популяционный	1992–2014	3,53	81,78	2,22	16
Чехия	Популяционный	1980–2014	3,08	88,1	0,48	11,41
Испания	Больничный	1986–2013	2,69	96,87	3,13	Н/д
Израиль	Больничный	2000–2014	2,69	100	0	0
Мексика	Популяционный	2011–2014	1,26	100	0	0
Общая частота			6,4			

Сравнение оценок частот лицевых расщелин в Московской области с данным других исследований указывает на то, что полученные в нашем исследовании данные сопоставимы со средней частотой РГН регистров ICBDSR.

Таким образом, популяционные частоты лицевых расщелин имеют значимые различия по всему миру. Учитывая, что данные пороки легко могут быть диагностированы сразу после рождения, вряд ли это связано с проблемами диагностики и их своевременной регистрации. В этой связи, вероятно, существуют объективные причины межрегиональных различий популяционных частот, которые могут быть обусловлены региональными экологическими воздействиями или генетическими особенностями популяции. Следовательно, из-за межпопуляционных вариаций частот лицевых расщелин желательно получать собственные региональные оценки частот, что имеет практическое значение для планирования профилактических мероприятий на популяционном уровне.

Q39.0, Q39.1 Атрезия пищевода с/без свища

Атрезия пищевода – врожденный порок развития верхнего отдела желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), который характеризуется нарушением его непрерывности. В большинстве случаев атрезия пищевода сочетается с трахеопищеводным свищем [131]. Следствием данного порока является непроходимость пищеварительного тракта, в связи с чем требуется срочная хирургическая коррекция после рождения. При изолированной форме данного порока выживаемость после хирургической коррекции на сегодняшний день составляет более 90% [130; 164].

За исследуемый период в Московской области зарегистрировано 119 случаев атрезии пищевода с/без свища, базовая частота составила 1,94 (95% ДИ: 1,36–2,46) на 10 000 рождений (таблица 25). Доля живорожденных составила 98,32%, мертворождений – 1,68%, элиминированные плоды зарегистрированы не были. В течение наблюдаемого периода значимых изменений частоты порока в динамике не наблюдалось.

Популяционные частоты атрезии пищевода с/без свища в Московской области на 10 000 рождений с 2011 по 2019 гг.

	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	Всего:
Живорожденные	17	8	19	15	23	14	4	9	8	117
Мертворожденные	0	0	1	0	0	0	0	0	1	2
Всего детей с ВПР	17	8	20	15	23	14	4	9	9	119
Частота	2,54	1,07	2,68	1,81	2,83	1,73	0,70	1,94	1,87	1,94

Наиболее полная картина распространенности атрезии пищевода в мире описана в двух исследованиях 2012 года, которые были проведены Pedersen R.N. с соавторами и Nassar N. с соавторами [131; 168]. Согласно оценке Pedersen R.N. с соавторами частота атрезии пищевода в Европе (1987–2006 г.г.) составляет 2,43 (95% ДИ: 2,30–2,57) на 10 000 рождений, при этом 88,7% из них были живорожденными [131]. По данным регистра ICBDSR (1998–2007) частота атрезии пищевода составила 2,37 (95% ДИ: 2,28–2,45) на 10 000 рождений, из них 93,8% были живорожденными. В исследованиях показано, что динамика данного ВПР во времени стабильна. Присутствуют различия частот по территориальному принципу, которые вероятно связаны с этническими особенностями.

В Российской Федерации обобщённая оценка распространенности атрезии пищевода составляет 1,96 (95% ДИ: 1,87—2,06) на 10 000 рождений, исследователями проводился анализ зарегистрированных случаев в региональных регистрах с 2000 по 2013 год, частота в течение времени также была стабильной [20].

Таким образом, полученные оценки базовых частот в Московской области сопоставимы с оценками международных исследований и совпадают со средней величиной на территории России.

Q42.0–42.3 Аноректальная атрезия и стеноз с/без свища

Аноректальные пороки (АРП) – спектр врожденных пороков развития нижнего отдела ЖКТ разной степени выраженности, включающий неперфорированный задний проход или отсутствие или сужение канала между прямой кишкой и задним проходом со свищом в соседние органы или без него.

Порок, как правило, диагностируется сразу после рождения при визуальном осмотре новорожденного и требует хирургической коррекции. При изолированной форме после хирургической коррекции выживаемость достигает почти 100%, в то время как при наличии других пороков развития прогноз для жизни и здоровья определяется сопутствующими нарушениями [162].

В Московской области за анализируемые годы зарегистрировано 105 случаев изучаемого ВПР, из них 104 случая выявлены у живорожденных детей (99,05%) и 1 случай – у мертворождённого (0,95%) (таблица 26). Базовая популяционная частота составила 1,71 (95% ДИ: 1,52–1,94) на 10 000 рождений с отсутствием временной динамики.

Таблица 26

Популяционные частоты атрезии пищевода с/без свища в Московской области на 10 000 рождений с 2011 по 2019 гг.

	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	Всего:
Живорожденные	12	10	13	14	14	14	8	8	11	104
Мертворожденные	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
Всего детей с ВПР	12	10	13	15	14	14	8	8	11	105
Частота	1,79	1,34	1,74	1,81	1,72	1,73	1,40	1,73	2,29	1,71

Согласно данным ICBDSR базовая частота АРП в мире (1974–2014 г.г.) составляет 3,26 на 10 000 рождений (95% ДИ: 3,19–3,22), при этом в большинстве стран отсутствуют зарегистрированные случаи прерывания беременности с данным пороком [158]. Частота АРП с 2011 по 2019 г.г. согласно данным EUROCAT составляет 3,09 (95% ДИ: 2,96–3,22). В то же время, в регионах России базовые частоты имеют более низкие значения, так с 2000 по 2012 год частота АРП составила 1,66 (95% ДИ: 1,57–1,75) на 10 000 рождений с колебанием частот от 0,80 (95% ДИ: 0,54–1,18) в Нижегородской области до 2,89 (95% ДИ: 2,03–4,11) в РСО-Алания [7].

Таким образом, частота АРП в России и Московской области ниже, чем в представленных международных исследованиях. Сложно говорить о причинах наблюдаемого явления. Можно предположить следующие возможные причины: истинные различия популяционных частот либо дефекты регистрации пороков:

неполный учет изучаемого ВПР, а также поздняя диагностика с отсутствием предоставления извещений о выявленном ВПР у новорожденного в программу мониторинга ВПР.

Q54 Гипоспадия

Гипоспадия – порок развития мужских мочеполовых органов, связанных с изменением локализации и смещением наружного отверстия мочеиспускательного канала по вентральной поверхности полового члена. Гипоспадию подразделяют на головчатую, стволовую, мошоночную и промежностную формы, в зависимости от места выхода мочеиспускательного канала. Как правило, диагноз устанавливается в период новорожденности, затем требуется хирургическая коррекция с длительным восстановительным периодом. Распространенность гипоспадии варьируется в широких пределах по данным разных регистров, кроме того, отмечается нарастание популяционных частот [81; 110; 190].

В базе регистра Московской области с 2011 по 2019 год зарегистрировано 868 случаев гипоспадии, из них только 2 случая мертворождений. Базовая частота составила 14,18 случаев (95% ДИ: 12,17–15,9) на 10 000 рождений (таблица 27) без увеличения частоты за период наблюдения. Среди нехромосомных ВПР ОУ Московской области гипоспадия имеет самую высокую популяционную частоту.

Таблица 27

Популяционные частоты гипоспадии в Московской области на 10 000 рождений с 2011 по 2019 гг.

	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	Всего:
Живорожденные	115	99	95	130	125	117	50	62	73	866
Мертворожденные	0	0	0	2	0	0	0	0	0	2
Всего детей с ВПР	115	99	95	132	125	117	50	62	73	868
Частота	17,17	13,29	12,73	15,95	15,37	14,47	8,78	13,39	15,20	14,18

В исследовании Springer A. с соавторами проведен анализ литературных данных по распространенности гипоспадии по всему миру с 1910 по 2013 годы. Большая часть включенных в анализ исследований были из Северной Америки и Европы, для других территорий отмечен дефицит эпидемиологических данных [183]. Авторы отмечают широкий диапазон популяционных частот, как по разным

географическим территориям, так и внутри одного популяционного регистра. Так, например, при базовой частоте гипоспадии в Европе равной 19,9 случаев на 10 000 рождений, отдельно частота в Дании составила 464 на 10 000 рождений. Самая низкая частота в мире определена для Азии (min-max: 0,6–6,9), самая высокая – для Северной Америки (34,2 на 10 000 рождений; min-max: 6–129,8) и Европы (19,9 на 10 000 рождений, min-max: 1–464) (таблица 28). Причинами такого разброса уровня популяционных частот порока авторы считают следующие факторы: критерии регистрации гипоспадии (некоторые регистры не включают легкие формы, которые составляют до 50% случаев гипоспадии), организационные формы регистров (основанные на популяционной или больничной основе), изучаемая группа больных (живорожденные, мертворожденные и/или плоды) и другие. Таким образом, авторы отмечают, что на основании существующих исследований определить базовую частоту в мире не представляется возможным, необходимы разработка единого принципа диагностики и регистрации данного порока в регистрах по всему миру и дальнейшее накопление данных.

Таблица 28

Популяционные частоты гипоспадии в мире на 10 000 рождений [183]

Территория	Частота	Min-max
Азия	–	0,6–69
Южная Америка	5,2	2,9–110
Африка	5,9	1,9–110
Австралия	–	17,1–34,8
Европа	19,9	1–464
Северная Америка	34,2	6–129,8

По оценке EUROCAT частота гипоспадии в Европе с 2011 по 2019 годы составляет 18,41 (95% ДИ: 18,09–18,73) на 10 000 рождений, что выше данных Московской области. Однако, важно отметить, что в Московской области на данный момент регистрируются все формы гипоспадии, в то время как некоторые регистры EUROCAT не регистрируют glandularную форму в связи с ее высокой распространенностью и легким течением. Таким образом, популяционные частоты

гипоспадии вероятно значительно ниже частот в Европе, для изучения причин требуется дополнительное эпидемиологическое исследование.

Q64.0 Эписпадия и Q64.1 Экстрофия мочевого пузыря

Эписпадия – порок развития мочеполовых органов, который связан с изменением локализации и расщеплением наружного отверстия мочеиспускательного канала по дорсальной поверхности. В отличие от гипоспадии эписпадия относится к редким порокам. Среди мальчиков встречается значительно чаще, чем среди девочек. Эписпадия может быть изолированной, вместе с тем, часто диагностируется в сочетании с экстрофией мочевого пузыря (комплекс экстрофии мочевого пузыря-эписпадии).

В регистре Московской области с 2011 по 2019 год зарегистрировано всего 9 случаев эписпадии, все из них среди живорожденных (таблица 29). Частота составила 0,15 (95% ДИ: 0,04–0,26) на 10 000 рождений, однако, учитывая малое количество случаев требуется дальнейшее накопление данных.

Таблица 29

Популяционные частоты эписпадии в Московской области на 10 000 рождений с 2011 по 2019 гг.

	2011	2012	2013	2014	2015	2019	Всего:
Живорожденные	2	1	1	1	2	2	9
Всего детей с ВПР	2	1	1	1	2	2	9
Частота	0,30	0,13	0,13	0,12	0,25	0,42	0,15

Экстрофия мочевого пузыря – дефект передней брюшной стенки с выпячиванием мочевого пузыря наружу. Также как и эписпадия, чаще встречается среди мальчиков. Изолированные формы этого порока более характерны, чем при эписпадии, однако, дополнительно сочетанным пороком может быть экстрофия клоаки и OEIS комплекс [129]. Существует возможность пренатального выявления экстрофии мочевого пузыря, в то время как эписпадия чаще диагностируется среди живорожденных.

За 9 лет наблюдений в Московской области зарегистрировано 17 случаев экстрофии мочевого пузыря, из них 14 случаев (82,35%) представлено

живорожденными и 3 (17,65%) – элиминированными плодами (таблица 30). Популяционная частота составила 0,28 (95% ДИ: 0,08–0,45) на 10 000 рождений.

Таблица 30

Популяционные частоты экстрофии мочевого пузыря в Московской области на 10 000 рождений с 2011 по 2019 гг.

	2011	2012	2014	2015	2016	2017	2018	Всего:
Живорожденные	0	1	6	2	2	1	2	14
Плоды	1	0	0	0	2	0	0	3
Всего детей с ВПР	1	1	6	2	4	1	2	17
Частота	0,15	0,13	0,72	0,25	0,49	0,18	0,43	0,28

Учитывая редкость и частое сочетание эписпадии и экстрофии мочевого пузыря, в международной литературе эпидемиология этих двух пороков в некоторых случаях описывается совместно. Так, в исследовании Jayachandran D. показано, что за 24 года наблюдений на территории Северной Англии зарегистрировано 37 случаев экстрофии мочевого пузыря с/без эписпадии, что составило 0,45 случаев на 10 000 рождений [176]. Согласно регистру EUROCAT, частота экстрофии мочевого пузыря с/без эписпадии в Европе с 2011 по 2019 составила 0,58 (95% ДИ: 0,52–0,64) [89]. Проведено крупное исследование на основе регистра ICBDSR, посвященное эпидемиологии экстрофии мочевого пузыря отдельно [44]. Частота экстрофии мочевого пузыря составила 0,20 (95% ДИ: 0,19–0,22) на 10 000 рождений, что согласуется с данными других исследований.

Таким образом, экстрофия мочевого пузыря и эписпадия являются пороками с низкой популяционной частотой в большинстве стран мира. Рассчитанные частоты в Московской области согласуются с данными международной литературы, однако требуют уточнения в связи с малым количеством случаев.

Q60.1 Двухсторонняя агенезия почек и Q60.6 синдром Поттер

Агенезия почек – двухстороннее отсутствие почек в связи с нарушением их закладки в эмбриональном периоде. До 16-18 недели беременности количество околоплодной жидкости находится в пределах нормальных значений благодаря выработке ее плацентой, затем индекс амниотической жидкости начинает

снижаться из-за отсутствия почечной ткани, что приводит к олиго- или ангидрамниону. Отсутствие амниотической жидкости сопровождается компрессией плода, что приводит к гипоплазии легких, искривлению конечностей, сморщенной коже и характерным чертам лица – лицо Potter (гипертелоризм с эпикантом, плоский широкий нос, микрогнатия, низкорасположенные уши). Порок несовместим с жизнью.

За 9-летний период в Московской области зарегистрировано 38 случаев двухсторонней агенезии почек и синдрома Поттер, из них 29 случаев представлено элиминированными плодами (76,32%), 7 случаев живорождений (18,42%) и 2 – мертворождений (5,26%) (таблица 31). Базовая частота составила 0,62 случаев (95% ДИ: 0,43–0,79) на 10 000 рождений.

Таблица 31

Популяционные частоты двухсторонней агенезии почек в Московской области на 10 000 рождений с 2011 по 2019 гг.

	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	Всего:
Живорожденные	0	0	1	2	1	0	2	0	0	6
Мертворожденные	0	0	2	0	0	0	0	0	0	2
Плоды	3	5	2	5	2	5	2	1	4	29
Всего детей с ВПР	3	5	5	8	3	5	4	1	4	38
Частота	0,45	0,67	0,67	0,97	0,37	0,62	0,70	0,22	0,83	0,62

За последнее десятилетие не опубликовано научных работ, посвященных эпидемиологии двухсторонней агенезии почек и синдрома Поттер. Тем не менее опираясь на отчеты EUROCAT можно сказать, что полученные популяционные частоты в Московской области ниже в сравнении с регистрами Европы. С 2011 по 2019 год в Европе частота двухсторонней агенезии почек составила 1,19 (95% ДИ: 1,11–1,27) [89], то есть в два раза выше, чем в Московской области. Как и для других пороков причиной расхождения результатов могут быть как истинные отличия популяционных частот, так и другие причины, связанные с недостаточной диагностикой, либо особенностями сбора данных.

Q71-Q73 Дефекты, укорачивающие верхнюю и нижнюю конечности

Редукционные пороки конечностей (РПК) – обширная группа ВПР опорно-двигательного аппарата, характеризующаяся отсутствием, либо гипоплазией различных частей верхних и/или нижних конечностей. Выделяют две группы РПК: поперечные и продольные. Для поперечных РПК характерно либо полное отсутствие терминальной части конечности на разных уровнях, либо отсутствие промежуточной части конечности (фокомелия) с наличием кисти/стопы и пальцев. Продольные РПК подразделяют на преаксильные (отсутствие лучевой/большеберцовой кости и/или I, II пальцев), постаксиальные (отсутствие локтевой/малоберцовой кости и/или IV, V пальцев) и аксиальные (отсутствие II, III и/или IV пальцев на кистях и стопах).

В базе регистра Московской области за исследуемый период зарегистрирован 171 случай РПК, из них живорожденных 109 (63,74%) случаев, элиминированных плодов – 62 (36,26%) (таблица 32). Базовая популяционная частота РПК составила 2,79 (95% ДИ: 2,19–3,44) на 10 000 рождений.

Таблица 32

Популяционные частоты редукционных пороков конечности в Московской области на 10 000 рождений с 2011 по 2019 гг.

	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	Всего:
Живорожденные	7	12	11	15	18	13	15	11	7	109
Плоды	4	5	7	14	9	7	5	8	3	62
Всего детей с ВПР	11	17	18	29	27	20	20	19	10	171
Частота	1,64	2,28	2,41	3,50	3,32	2,47	3,51	4,10	2,08	2,79

Согласно данным EUROCAT популяционная частота РПК в Европе с 2011 по 2019 год составляет 4,15 (95% ДИ: 4,00–4,30) на 10 000 рождений [89]. За последнее десятилетие проведено два самостоятельных эпидемиологических исследования в области изучения РПК на территории Европы – в Норвегии и Нидерландах [42; 82]. В Норвегии популяционная частота РПК составила 4,4 на 10 000 рождений за период с 1970 по 2016 годы, в то время как в Нидерландах – 6,9 на 10 000 рождений. На территории Альберты, Канада, с 1980 по 2012 год базовая частота с учетом всех случаев среди живорождений, мертворождений и прерываний беременности имела среднее значение в сравнении с европейскими данными – 5,6 на 10 000 рождений

[61]. В то же время, в Японии проведено исследование на больничной основе, в работе использовались медицинские данные наблюдающихся пациентов в разных медицинских учреждениях страны в 2014 и 2015 годах, при этом пренатальные диагнозы не учитывались. Популяционная частота составила 4,15 (95% ДИ: 3,37—4,93) на 10 000 рождений [62].

В России популяционные частоты РПК находятся в пределах средних значений по миру. Согласно работе Демиковой Н.С. 2017 года популяционная частота РПК с 2010 по 2014 год составила 4,88 (95% ДИ: 4,63–5,14) на 10 000 рождений, при этом 30% случаев приходятся на элиминированных плодов [11].

Таким образом, популяционные частоты РПК в мире и в России в целом значительно выше значений Московской области. Сложно судить о причинах данного явления. Большинство зарубежных работ отмечают сложности в верном кодировании случаев РПК, кроме того исследователи отмечают излишнюю регистрацию малых форм данных пороков, что приводит к завышению частот. Однако, нельзя исключить недоучет и недостаточное выявление случаев РПК в Московской области, а также истинные причины.

Q79.0 Врожденная диафрагмальная грыжа

Диафрагмальная грыжа – дефект мышечной или сухожильной части диафрагмы, сопровождающийся выходом органов брюшной полости в грудную полость. В результате компрессии легких при рождении у ребенка возникает гипоксемия и респираторный дистресс-синдром. Прогноз для жизни и здоровья ребенка определяется размером дефекта диафрагмы и, соответственно, количеством вышедших органов в грудную полость, а также успешностью операции и отсроченными осложнениями. Летальность в среднем составляет около 40%, дети чаще всего погибают со 2-го по 6-й дни жизни [159].

В регистре Московской области было зарегистрировано 115 случаев диафрагмальной грыжи, из них 82 (71,30%) случая у живорожденных детей, 31 случай (26,96%) – у элиминированных плодов и 2 (1,74%) случая у мертворожденных (таблица 33). Базовая частота составила 1,88 (95% ДИ: 1,28–2,56) на 10 000 рождений.

Популяционные частоты диафрагмальной грыжи в Московской области на
10 000 рождений с 2011 по 2019 гг.

	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	Всего:
Живорожденные	3	7	15	11	11	16	11	3	5	82
Мертворожденные	0	0	1	0	1	0	0	0	0	2
Плоды	3	1	0	0	3	5	6	3	10	31
Всего детей с ВПР	6	8	16	11	15	21	17	6	15	115
Частота	0,90	1,07	2,14	1,33	1,84	2,60	2,98	1,30	3,12	1,88

В мировой литературе много работ посвящено эпидемиологии и этиологии диафрагмальной грыжи. В 2020 году проведен мета-анализ распространенности данного ВПР в мире на основании опубликованных данных [160]. Частота диафрагмальной грыжи в мире, согласно проведенной работе, составляет 2,3 на 10 000 рождений (рисунок 7). Полученная оценка хорошо согласуется с данными EUROCAT и ICBDSR [80; 159]. В России базовая частота с 2011 по 2018 год составила 2,79 на 10 000 рождений, что также согласуется с данными международной литературы.

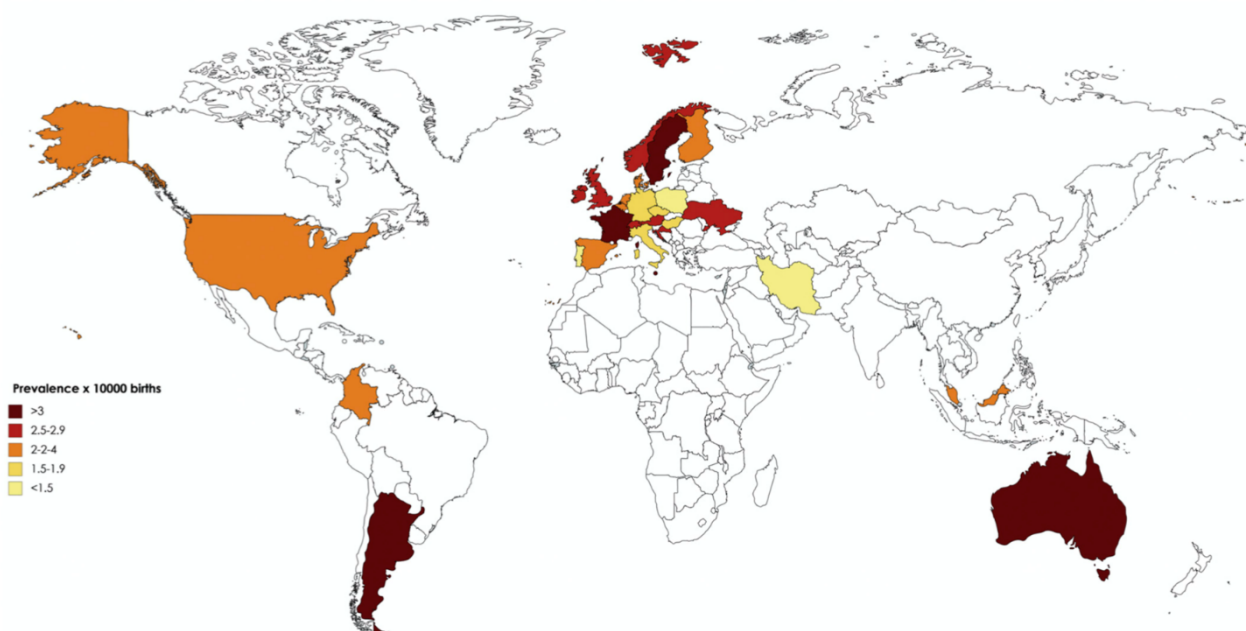


Рисунок 7. Популяционные частоты диафрагмальной грыжи в мире [160]

Анализ литературных данных показал, что популяционные частоты диафрагмальной грыжи имеют близкие значения по всему миру. Статистически

значимых отклонений уровня популяционных частот в Московской области в сравнении с литературными данными нет.

Q79.2 Омфалоцеле

Омфалоцеле (пуповинная грыжа) – дефект передней брюшной стенки, при котором через расширенное пупочное кольцо петли кишечника, печень и другие органы брюшной полости эвентрируются в полость пупочного канатика. Среди всех случаев омфалоцеле уровень летальности достигает около 30%, однако, при большом объеме дефекта и при наличии сопутствующий пороков развития этот показатель увеличивается [27].

В регистре Московской области с 2011 по 2019 год зарегистрировано 116 случаев омфалоцеле, при этом количество плодов превалирует над количеством живорожденных, 63 (54,31%) и 52 (44,83%) случая, соответственно (таблица 34). В том числе, зарегистрирован 1 (0,86%) случай мертворождения. Базовая популяционная частота составила 1,89 (95% ДИ: 1,5–2,36) на 10 000 рождений.

Таблица 34

Популяционные частоты омфалоцеле в Московской области на 10 000 рождений с 2011 по 2019 гг.

	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	Всего:
Живорожденные	6	3	5	13	7	8	5	3	2	52
Мертворожденные	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
Плоды	9	3	5	6	6	9	10	7	8	63
Всего детей с ВПР	15	6	10	19	14	17	15	10	10	116
Частота	2,24	0,81	1,34	2,30	1,72	2,10	2,63	2,16	2,08	1,89

Диагностика омфалоцеле возможна сразу после рождения, в связи с чем отсутствуют сложности с кодированием данного ВПР в регистрах и изучении его эпидемиологии. Вместе с тем, частота омфалоцеле в научных работах варьируется в значительных пределах (таблица 35). Важно отметить, что омфалоцеле практически в трети случаев сочетается с наличием хромосомного, либо генного синдромов [41]. Кроме того, возможно наличие сопутствующих аномалий других органов и систем примерно в 80% случаев [40]. В этой связи, колебания частот могут значительно варьироваться в зависимости от включенных в анализ форм

ВПР. Тем не менее по результату анализа литературных данных можно сказать, что популяционная частота омфалоцеле колеблется в среднем от 1 до 3,8 на 10 000 рождений (таблица 35).

Таблица 35

Популяционные частоты омфалоцеле на разных территориях в мире

	Территория, годы наблюдения	Популяционная частота на 10 000 рождений (95% ДИ)
Fogelström A., 2021 [133]	Швеция, 1997 – 2016	1,0 (нет данных)
Louis St., 2017 [169]	США, 1990 – 2017	1,0 (0,97–1,08)
Bugge M., 2017 [30]	Гренландия, 1989 – 2015	1,5 (нет данных)
Gong T.T., 2016 [92]	Китай, Ляонин, 2006 – 2015	1,59 (нет данных)
Raitio A., 2021 [132]	Финляндия, 1993 – 2014	1,96 (нет данных)
Stallings E.B., 2019 [142]	США, 2012 – 2016	2,1 (2,0–2,2)
EUROCAT [89]	Европа, 2011–2019	2,30 (2,19–2,42)
Bidondo M.P., 2015 [186]	Аргентина, 2009 – 2013	2,37 (2,03–2,76)
Singh K., 2017 [179]	Барбадос, 1993 – 2012	2,53 (1,56–3,81)
Nembhard W.N., 2020 [27]	Участники ICBDSR, 2000 – 2012	2,6 (2,5–2,7)
Springett A., 2014 [41]	Англия и Уэльс, 2005 – 2011	3,8 (3,6–4,0)

В работе Демиковой Н.С. с соавторами 2021 года базовая популяционная частота омфалоцеле в России с 2011 по 2018 годы составила 2,95 (95% ДИ: 2,77–3,13) [9]. Колебания частот составили от 1,02 в Тамбовской области до 6,26 в Курской области. Таким образом, полученные базовые частоты омфалоцеле в Московской области находятся в пределах средних значений в сравнении с данными международной литературы и исследованием российских популяций.

Q79.3 Гастрошизис

Гастрошизис – дефект передней брюшной стенки, в результате которого происходит выход кишечника и других органов брюшной полости через имеющийся дефект, расположенный латерально от места прикрепления пуповины. В отличие от омфалоцеле гастрошизис чаще (до 80%) встречается изолированно без других пороков развития органов и генетических синдромов [40]. Порок развития требует хирургической коррекции, прогноз для жизни и здоровья ребенка после проведенной операции благоприятный [65]. Доказанным фактором риска является молодой возраст матери, в особенности до 20 лет.

Регистр Московской области с 2011 по 2019 год включает в себя 107 случаев гастрошизиса. Из них 55 (51,40%) случаев живорождений, 51 (47,66%) случай элиминации плода и 1 (0,94%) – мертворождение (таблица 36). Популяционная частота составила 1,75 (95% ДИ: 1,22–2,36) на 10 000 рождений.

Таблица 36

Популяционные частоты гастрошизиса в Московской области на 10 000 рождений с 2011 по 2019 гг.

	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	Всего:
Живорожденные	2	5	8	5	10	7	10	2	6	55
Мертворожденные	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
Плоды	6	5	1	5	9	6	10	6	3	51
Всего детей с ВПР	8	11	9	10	19	13	20	8	9	107
Частота	1,19	1,48	1,21	1,21	2,34	1,61	3,51	1,73	1,87	1,75

В международных исследованиях эпидемиологии гастрошизиса также, как и для многих других ВПР, отмечаются колебания популяционных частот в зависимости от региона (таблица 37). В среднем популяционная частота гастрошизиса составляет от 2 до 4 случаев на 10 000 рождений. Самая высокая частота описана в Гренландии (10,7 случаев на 10 000 рождений), однако причина обнаруженного явления не установлена. В научных работах также отмечается, что несмотря на благоприятные прогнозы для здоровья ребенка после проведенной хирургической операции, доля элиминированных плодов с гастрошизисом является высокой и составляет от 20 до 50% [96; 125].

Таблица 37

Популяционные частоты гастрошизиса на разных территориях в мире

	Территория, годы наблюдения	Популяционная частота на 10 000 рождений (95% ДИ)
Caldeman C., 2021 [125]	Швеция, 1997 – 2016	1,52 (нет данных)
Calderon M.G., 2019 [111]	Бразилия, Сан-Паулу, 2005 – 2016	2,15 (2,04–2,26)
Singh K., 2017 [179]	Барбадос, 1993 – 2012	2,22 (1,37–3,47)
Li N., 2016 [71]	Китай, Ляонин, 2006 – 2015	2,30 (нет данных)
Bourque D.K., 2021 [97]	Канада, Онтарио, 2012 – 2018	2,31 (нет данных)
EUROCAT [89]	Европа, 2011 – 2019	2,50 (2,38–2,62)

Raitio A., 2021 [96]	Финляндия, 1993 – 2014	2,57 (нет данных)
Salinas-Torres V, 2018 [165]	Мексика, 2000 – 2014	4,01 (нет данных)
Stallings E.B., 2019 [142]	США, 2012 – 2016	4,3 (4,1–4,4)
Bugge M., 2017 [30]	Гренландия, 1989 – 2015	10,7 (нет данных)

В России за 2011 – 2019 годы базовая популяционная частота гастрошизиса составила 2,54 (95% ДИ: 2,42–2,66) на 10 000 рождений [1]. Таким образом, популяционные частоты Московской области сравнимы с данными ранее опубликованных научных работ.

Q90 Синдром Дауна

Синдром Дауна – наиболее часто встречаемый хромосомный синдром, вызванный наличием лишней хромосомы 21. Давно известно, что риск рождения ребенка с трисомией 21 повышается с возрастом матери. На сегодняшний день в развитых странах отмечается повышение материнского возраста, следствием чего возможно изменение частот синдрома Дауна. Вместе с тем, улучшаются системы пренатального скрининга и диагностики, позволяя выявлять плоды с трисомией 21 на более ранних сроках, что также вносит свой вклад в изменение числа случаев данного хромосомного синдрома среди живорожденных. В этой связи, проведение эпидемиологических исследований распространённости синдрома Дауна на разных территориях крайне важно для планирования объема медицинской помощи населению.

В Московской области с 2011 по 2019 год зарегистрировано 1658 случаев трисомии 21, из них 919 (54,54%) случаев представлено элиминированными плодами, 758 (44,99%) случаев живорожденными и 8 (0,47%) случаев – мертворождёнными (таблица 38). Базовая популяционная частота составила 27,52 (95% ДИ: 20,97–37,59) на 10 000 рождений. Отметим, что за время наблюдения для трисомии 21 прослеживается рост популяционной частоты. Наиболее высокие частоты отмечаются в последние три года наблюдений, что связано с увеличением доли элиминированных плодов с трисомией 21.

Популяционные частоты синдрома Дауна в Московской области на 10 000
рождений с 2011 по 2019 гг.

	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	Всего:
Живорожденные	74	64	73	85	91	109	91	86	85	758
Мертворожденные	0	0	0	3	1	1	0	1	2	8
Плоды	68	84	65	99	103	113	144	120	123	919
Доля эл.плодов (%)	47,9	56,8	47,1	52,9	52,8	50,7	61,3	58,0	58,6	54,5
Всего детей с СД	142	148	138	187	195	223	235	207	210	1685
Частота	21,21	19,87	18,49	22,59	23,98	27,58	41,25	44,71	43,73	27,52

Большинство международных исследований эпидемиологии синдрома Дауна отмечают повышение популяционных частот трисомии 21, что связывают с повышением среди беременных доли женщин старшего возраста. Важно отметить, что популяционные частоты среди живорожденных, как правило, остаются стабильными на тех территориях, где возможно прерывание беременности по медицинским показаниям [86; 197]. В Европе числе прерываний беременности в связи с синдромом Дауна у плода с 2011 по 2015 годы колеблется от 0% на Мальте до 83% в Испании. В Европе базовая популяционная частота трисомии 21 среди живорожденных составила 10,1 на 10 000 рождений, в то время как при учете элиминированных плодов частота оказалась равной 21,7 на 10 000 рождений [104]. По данным EUROCAT частота трисомии 21 за период 2011–2019 годы составляет 24,74 (95% ДИ: 24,37–25,12), с колебанием частот от 14,32 (95% ДИ: 12,51–16,32) в Португалии до 40,95 (95% ДИ: 34,98–47,65) в провинции Наварра, Испания [89]. Похожие результаты получены в исследованиях российских популяций, колебания частот за период с 2011 по 2017 годы составил от 6,97 (95% ДИ: 5,65–8,6) на 10 000 рождений в Ханты-Мансийском автономной округе до 22,92 (95% ДИ: 19,32–27,2) на 10 000 рождений в Смоленской области [3].

Полученные базовые частоты синдрома Дауна в Московской области имеют повышенные значения в сравнении с обобщенными европейскими и российскими данными, в основном за счет возросшего количества зарегистрированных случаев элиминированных плодов с 2017 по 2019 годы. Необходимо дальнейшее

динамическое наблюдение за количеством пренатальных случаев трисомии 21 в Московской области для выяснения достоверных причин положительных временных трендов в регионе.

В таблице 39 представлены популяционные частоты всех ВПР ОУ с расчетом доли элиминированных плодов для каждого порока. Из таблицы видно, что пренатальная диагностика пороков развития с последующим прерыванием беременности оказывает существенное влияние на частоту пороков среди живорожденных при таких пороках развития как анэнцефалия, энцефалоцеле, спинномозговая грыжа, синдром гипоплазии левых отделов сердца, двусторонняя агенезия почек, омфалоцеле и синдром Дауна. За счет пренатального выявления пороков частота среди живорожденных уменьшается для анэнцефалии в 15 раз, для энцефалоцеле в 6 раз, а для гидроцефалии, СМГ, СГЛОС, агенезии почек, РПК омфалоцеле, гастрошизиса и синдрома Дауна – в 2 раза. Все перечисленные пороки относятся к грубым порокам развития, имеющим высокие уровни летальности или приводящим к инвалидизации.

Таблица 39

Популяционные частоты ВПР обязательного учета в Московской области за 2011–2019 годы (на 10 000 рождений)

Врожденный порок развития	Общее число ВПР (н/р+пл)	F	Число ВПР среди н/р (ж/р+м/р)	f	Плоды	% плодов от общего числа ВПР
Анэнцефалия	272	4,44	18	0,29	254	93,38
Энцефалоцеле	89	1,45	14	0,23	75	84,27
Гидроцефалия	246	4,02	156	2,55	90	36,59
Спинномозговая грыжа	372	6,08	167	2,73	205	55,11
Анофтальм/микрофтальм	3	0,05	3	0,05	0	0,00
Анотия/микротия	18	0,29	18	0,29	0	0,00
Транспозиция крупных сосудов	132	2,16	122	1,99	10	7,58
Гипоплазия левого сердца	177	2,89	87	1,42	90	50,85
Расщелина неба	196	3,20	196	3,20	0	0
Расщелина губы/неба	455	7,43	406	6,63	49	10,77
Атрезия пищевода	119	1,94	117	1,91	2	1,68
Атрезия аноректального отдела	105	1,72	105	1,72	0	0,00

Гипоспадия	868	14,18	868	14,18	0	0,23
Двусторонняя агенезия почек	38	0,62	8	0,13	29	76,32
Эписпадия	9	0,15	9	0,15	0	0,00
Экстрофия мочевого пузыря	17	0,28	14	0,23	3	17,65
Редукционные пороки конечностей	171	2,79	109	1,78	62	36,26
Диафрагмальная грыжа	115	1,88	84	1,37	31	26,96
Омфалоцеле	116	1,89	53	0,86	63	54,31
Гастрошизис	107	1,75	56	0,92	51	47,66
Синдром Дауна	1685	27,52	766	12,51	919	54,54

В 2008 году в Московской области проведен эпидемиологический анализ ВПР ОУ с 2000 по 2005 год [15]. При проведении сравнительного анализа данных, описанных в 2008 году, и данных настоящего исследования обнаружены следующие статистически значимые различия в уровнях частот: повышение частот энцефалоцеле, гипоплазии левых отделов сердца и синдрома Дауна, снижение частот анофтальма/микрофтальма, расщелины неба и омфалоцеле (таблица 40).

Вероятнее всего, повышение частот связано с усовершенствованием мер регистрации ВПР, регистрацией случаев ВПР у элиминированных плодов, а также увеличением количества пренатально выявленных ВПР.

Таблица 40

Популяционные частоты врожденных пороков развития обязательного учета по группам в Московской области за период с 2011 по 2019 годы и с 2000 по 2005 годы

Врожденный порок развития	2011 – 2019		2000 – 2005	
	N – 612336		N – 309036	
	Число ВПР	на 10000 (95% ДИ)	Число ВПР	на 10000 (95% ДИ)
Анэнцефалия	272	4,44 (3,38-6,05)	132	4,27 (3,59-5,08)
Энцефалоцеле*	89	1,45 (0,99-2,07)	18	0,58 (0,37-0,93)
Гидроцефалия	246	4,02 (2,77-5,36)	174	5,63 (4,84-6,55)
Спинномозговая грыжа	372	6,08 (4,84-7,66)	141	4,56 (3,86-5,40)
Анофтальм/микрофтальм*	3	0,05 (0,00-0,11)	8	0,26 (0,13-0,52)
Анотия/микротия	18	0,29 (0,11-0,45)	5	0,16 (0,07-0,39)
Транспозиция крупных сосудов	132	2,16 (1,54-2,64)	49	1,59 (1,19-2,11)

Гипоплазия левого сердца*	177	2,89 (2,11-3,83)	19	0,61 (0,39-0,97)
Расщелина неба*	196	3,20 (2,65-3,68)	146	4,72 (4,00-5,57)
Расщелина губы/неба	455	7,43 (6,58-8,49)	228	7,38 (6,46-8,42)
Атрезия пищевода	119	1,94 (1,36-2,46)	54	1,75 (1,33-2,29)
Атрезия аноректального отдела	105	1,71 (1,52-1,94)	67	2,17 (1,70-2,77)
Гипоспадия	868	14,18 (12,17-15,9)	483	15,63 (14,27-17,12)
Двусторонняя агенезия почек	38	0,62 (0,43-0,79)	28	0,91 (0,62-1,32)
Эписпадия	9	0,15 (0,04-0,26)	3	0,10 (0,03-0,29)
Экстрофия мочевого пузыря	17	0,28 (0,08-0,45)	3	0,10 (0,03-0,29)
Редукционные пороки конечностей	171	2,79 (2,19-3,44)	81	2,62 (2,10-3,27)
Диафрагмальная грыжа	115	1,88 (1,28-2,56)	45	1,46 (1,08-1,96)
Омфалоцеле*	116	1,89 (1,5-2,36)	103	3,33 (2,74-4,06)
Гастрошизис	107	1,75 (1,22-2,36)	77	2,49 (1,98-3,13)
Синдром Дауна*	1685	27,52 (20,97-37,59)	384	12,43 (11,22-13,76)

Анализ данных литературы показал, что выявленные нами частоты пороков в целом согласуются с данными других регистров [76; 127]. Тем не менее при проведении сравнительного анализа региональных частот Московской области с данными европейского регистра ВПР EUROCAT за аналогичный период времени установлено, что большинство пороков в Московской области имеют более низкие частоты (таблица 41) [89]. Популяционные частоты ниже для следующих пороков: анофтальм, транспозиция магистральных сосудов, расщелина неба, атрезия пищевода, атрезия аноректального отдела, гипоспадия, агенезия почек, редукционные пороки конечностей, диафрагмальная грыжа, омфалоцеле, гастрошизис.

Таблица 41

Популяционные частоты врожденных пороков развития обязательного учета в Московской области и по данным EUROCAT за период 2011–2019 гг.

Врожденный порок развития	Московская область 2011 – 2019		EUROCAT 2011 – 2019 [89]	
	Число ВПР	на 10000 (95% ДИ)	Число ВПР	на 10000 (95% ДИ)
Анэнцефалия	272	4,44 (3,38-6,05)	2874	4,14 (3,99-4,29)

Энцефалоцеле	89	1,45 (0,99-2,07)	721	1,04 (0,96-1,12)
Гидроцефалия	246	4,02 (2,77-5,36)	3052	4,40 (4,24-4,55)
Спинномозговая грыжа	372	6,08 (4,84-7,66)	3266	4,70 (4,54-4,87)
Анофтальм/микрофтальм*	3	0,05 (0,00-0,11)	431	0,62 (0,56-0,68)
Анотия/микротия*	18	0,29 (0,11-0,45)	467	0,67 (0,61-0,74)
Транспозиция крупных сосудов*	132	2,16 (1,54-2,64)	2360	3,40 (3,26-3,54)
Гипоплазия левого сердца	177	2,89 (2,11-3,83)	1698	2,45 (2,33-2,56)
Расщелина неба*	196	3,20 (2,65-3,68)	3484	5,02 (4,85-5,19)
Расщелина губы/неба	455	7,43 (6,58-8,49)	5401	7,78 (7,57-7,99)
Атрезия пищевода*	119	1,94 (1,36-2,46)	1642	2,36 (2,25-2,48)
Атрезия аноректального отдела*	105	1,72 (1,52-1,94)	2144	3,09 (2,96-3,22)
Гипоспадия*	893	14,18 (12,17-15,9)	12784	18,41 (18,09-18,73)
Двусторонняя агенезия почек*	38	0,62 (0,43-0,79)	826	1,19 (1,11-1,27)
Экстрофия мочевого пузыря и/или эписпадия	26	0,43 (0,12-0,71)	402	0,58 (0,52-0,64)
Редукционные пороки конечностей*	171	2,79 (2,19-3,44)	2881	4,15 (4,00-4,30)
Диафрагмальная грыжа*	115	1,88 (1,28-2,56)	1832	2,64 (2,52-2,76)
Омфалоцеле*	116	1,89 (1,5-2,36)	1598	2,30 (2,19-2,42)
Гастрошизис*	107	1,75 (1,22-2,36)	1736	2,50 (2,38-2,62)
Синдром Дауна	1685	27,52 (20,97-37,59)	17180	24,74 (24,37-25,12)

Кроме того, в рамках настоящего исследования был проведен сравнительный анализ данных регистра ВПР Московской области и Modell Global Database of Congenital Disorders (MGDb) [87]. MGDb – всемирной базы данных врожденных заболеваний, которая предоставляет возможность расчета предполагаемых популяционных частот ВПР для тех территорий, где отсутствуют мониторинговые системы, либо для регистров, не обладающих достаточной базой для получения статистически достоверных данных. В работе анализировались только те группы ВПР для которых посчитаны базовые частоты в базе MGDb (12 групп), также не учитывались генетически-детерминированные формы ВПР. Как видно из таблицы 42 и рисунка 8, в Московской области популяционная частота для большинства

анализируемых групп ниже, однако структура ВПР в регистрах совпадает. В обоих регистрах большую часть составляют пороки сердечно-сосудистой системы, пороки конечностей, а также мочеполовой и центральной нервной систем.

Таблица 42

Популяционные частоты врожденных пороков развития по группам в Московской области и по данным Modell Global Database of Congenital Disorders (MGDb)

Группа врожденных пороков развития	Общая популяционная частота (живорожденные, мертворожденные и элиминированные плоды с ВПР) (на 1000 рождений)	
	Московская область, 2011 – 2019	MGDb [87]
Дефекты нервной трубки (ДНТ)	1,2	0,95
ВПР ЦНС (за исключением ДНТ)	0,83	1,25
ВПР глаз	0,05	0,43
ВПР уха, лица и шеи	0,17	0,37
ВПР сердечно-сосудистой системы	5,9	7,03
ВПР дыхательной системы	0,11	0,4
Расщелина губы и/или неба	1,05	1,38
ВПР желудочно-кишечного тракта	0,71	1,63
Дефекты передней брюшной стенки	0,39	0,51
ВПР мочевыделительной системы	2,22	3,2
ВПР половой системы	1,48	2,07
ВПР конечностей	3,2	4,13
Общая частота ВПР	17,3	23,57

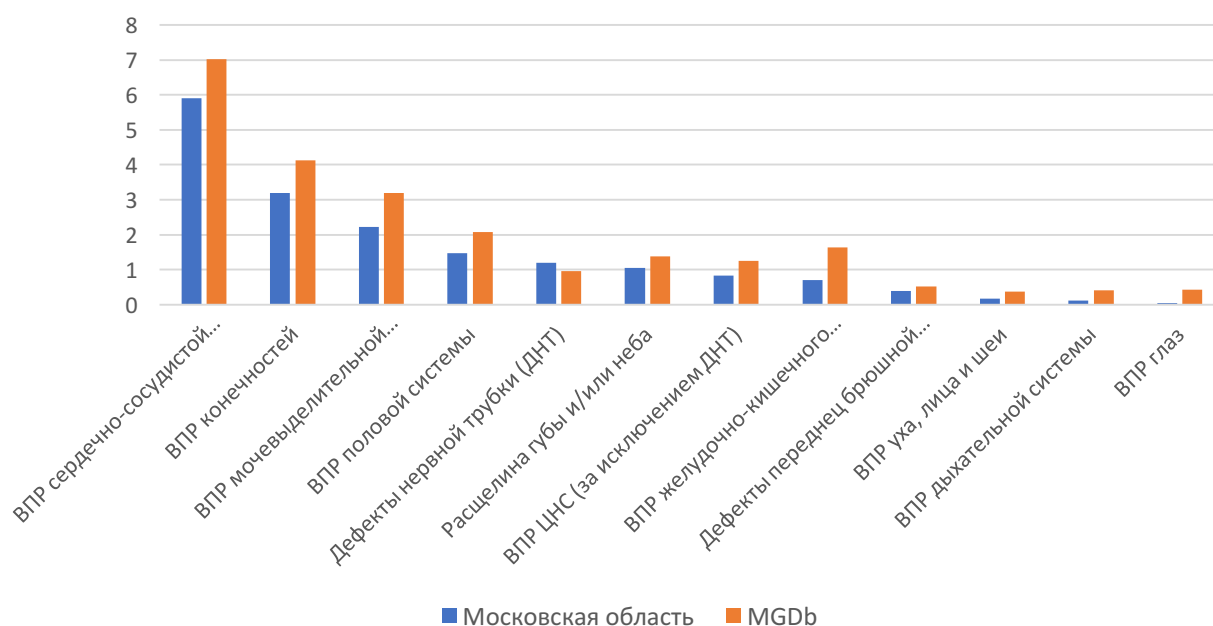


Рисунок 8. Структура ВПР по данным Московской области и базы данных врожденных заболеваний MGDb

Таким образом, распределение ВПР по системам органов в Московской области соответствует распределению ВПР по данным международных исследований. Данное обстоятельство требует специального изучения причин наблюдаемых различий. Выявленные особенности распределения ВПР могут быть обусловлены как объективными факторами (популяционно-демографические особенности выборки), так и спецификой методов регистрации, уровнем диагностики и учета ВПР в системах мониторинга ВПР и другими причинами.

3.2 Анализ динамики частот врожденных пороков развития в Московской области

Одно из преимуществ и уникальных возможностей регистров ВПР – это регулярность и длительность наблюдений, что дает возможность оценивать и анализировать динамику частот ВПР во времени. Такой подход позволяет контролировать частоты ВПР и при выявлении их значимых изменений проводить поиск возможных причин.

Нами проведен анализ динамики частот ВПР за анализируемый период с 2011 по 2019 годы.

Суммарно по всем регистрируемым порокам динамика частоты ВПР в Московской области представлена на рисунке 9. Наблюдается положительный тренд в общей частоте пороков, зарегистрированных в базе мониторинга ВПР. Повышение уровня частот среди всех зарегистрированных форм ВПР характеризуется положительным коэффициентом Пирсона с высокой теснотой корреляционной связи ($r_{xy}=0,814$) и является статистически значимым ($p=0,08$). Коэффициент детерминации R^2 , определяющий долю объясняемой тенденции, составил 90,7%. Повышение уровня индуцированных прерываний беременности также было статистически значимым и имело высокую тесноту корреляционной связи ($r_{xy}=0,870$, $p=0,02$, $R^2=91,6\%$). Статистически значимого изменения уровня частот среди живорожденных обнаружено не было ($r_{xy}=0,598$, $p=0,89$, $R^2=80\%$).

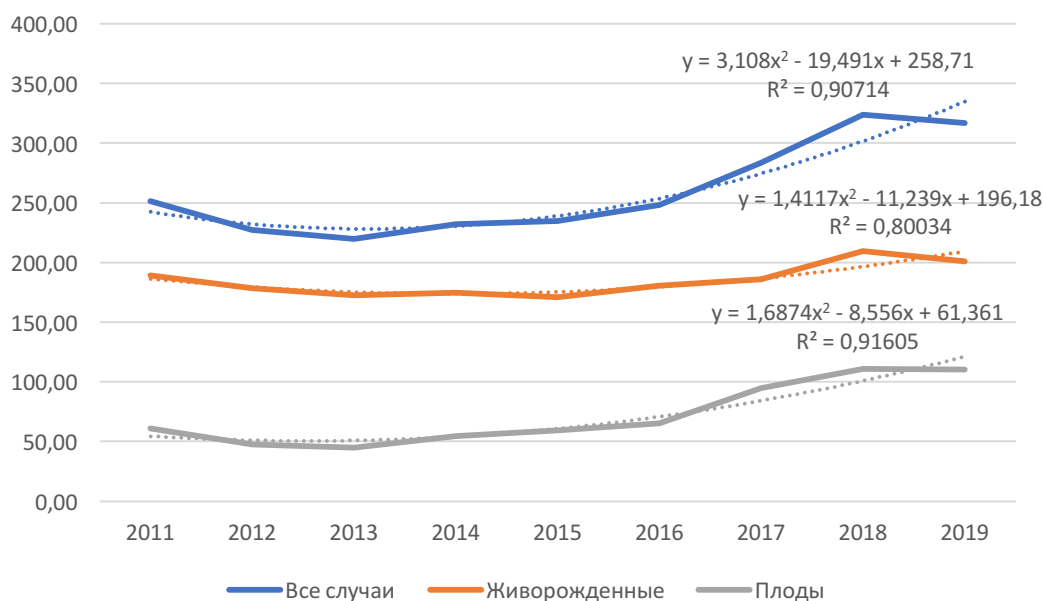


Рисунок 9. Динамика суммарной частоты ВПР в Московской области с 2011 по 2019 годы

В то же время для отдельных форм пороков развития наблюдаются различная динамика их частоты. Зафиксировано значительное нарастание общей частоты (F) для таких пороков как анэнцефалия ($p=0,006$), спинномозговая грыжа ($p=0,006$), диафрагмальная грыжа ($p=0,042$) и синдром Дауна ($p=0,009$) (рисунки 10-13). Важно отметить, что при коэффициенте детерминации менее 50% прогностическая модель может считаться малодостоверной, в связи чем прогноз по увеличению общих частот диафрагмальной грыжи должен еще уточняться в течение некоторого времени ($R^2=47\%$). Тем не менее для омфалоцеле высока прогностическая значимость повышения частот среди индуцированных прерываний беременностей ($R^2=83\%$).

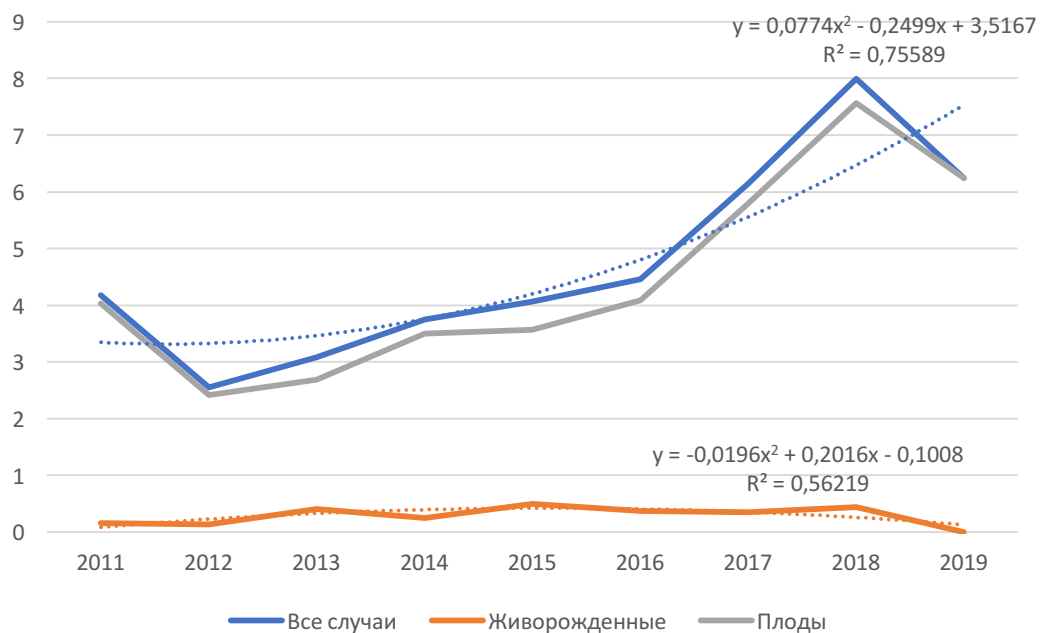


Рисунок 10. Динамика частоты анэнцефалии в Московской области с 2011 по 2019 годы

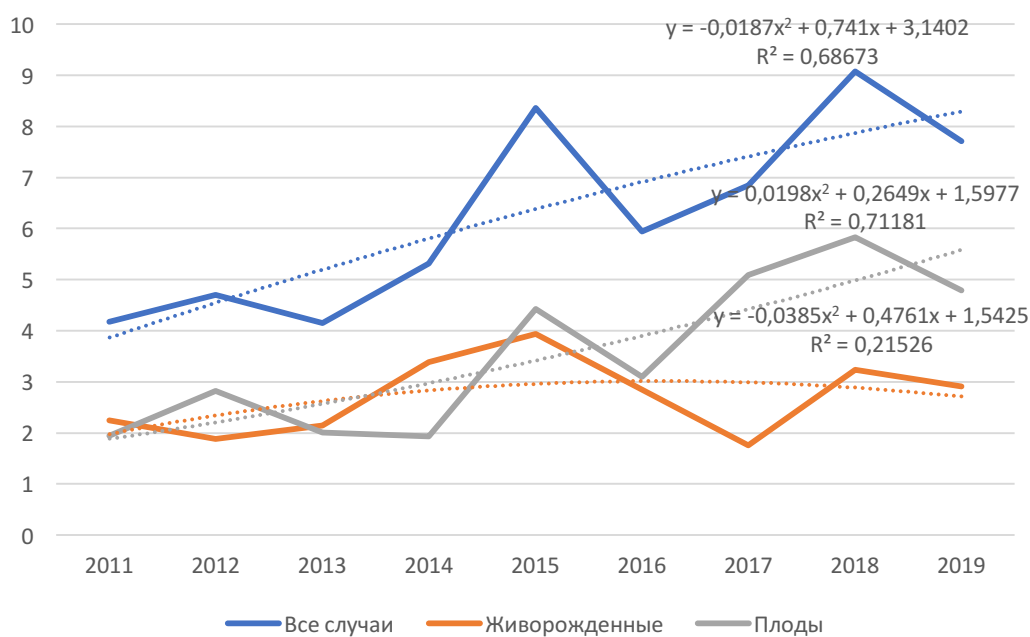


Рисунок 11. Динамика частоты спинномозговой грыжи в Московской области с 2011 по 2019 годы

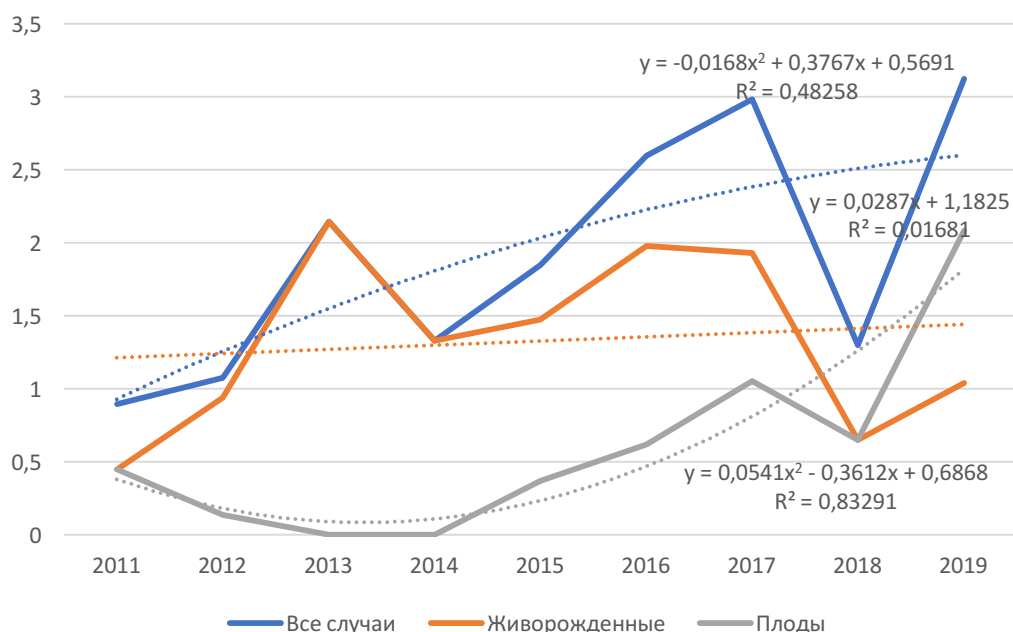


Рисунок 12. Динамика частоты диафрагмальной грыжи в Московской области с 2011 по 2019 годы

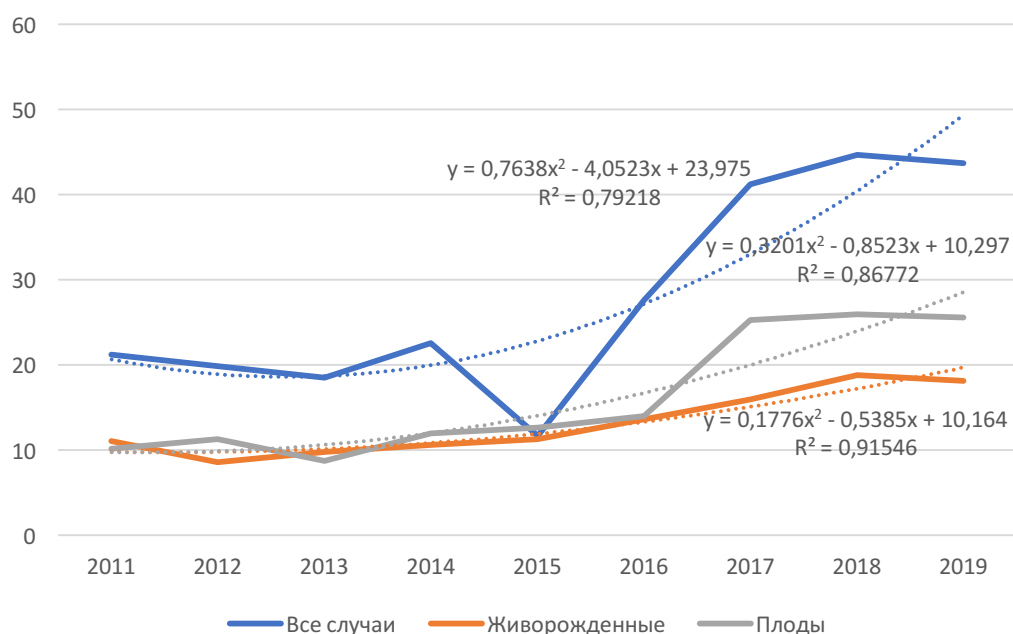


Рисунок 13. Динамика частоты синдрома Дауна в Московской области с 2011 по 2019 годы

В работе Khoshnood В. с соавторами отмечается, что в Европе с 1991 по 2011 годы присутствуют периоды как нарастания частот анэцефалии и спинномозговой

грыжи, так и их снижения [119]. При этом количество индуцированных прерываний беременности нарастает, что приводит к снижению частот среди живорожденных. На территории провинции Ляонин в Китае с 2006 по 2015 годы также отмечен отрицательный тренд для этих двух пороков ЦНС среди живорожденных за счет индуцированных прерываний беременностей [191]. В то же время, Boulet S.L. с соавторами отмечают, что на территории США после внедрения на государственном уровне обязательного обогащения продуктов питания фолиевой кислотой произошло снижение общей частоты анэнцефалии и спинномозговой грыжи, в том числе среди элиминированных плодов [194]. В этой связи, подчеркивается важность повсеместного внедрения мер первичной профилактики ДНТ.

Таким образом, в международной литературе отмечают нарастание доли плодов с анэнцефалией и спинномозговой грыжей, однако, при этом не происходит нарастание суммарной частоты этих пороков. В Московской области отмечается нарастание суммарной частоты анэнцефалии и спинномозговой грыжи, при этом частота среди живорожденных остается стабильной, а соответственно доля прерываний за годы наблюдения увеличилась. Очевидно, что для подтверждения выявленной тенденции и выяснения ее причин необходимо проведение дальнейших эпидемиологических исследований на территории МО.

На территории Европы с 1980 по 2009 год отмечается рост общего числа диафрагмальной грыжи, в основном за счет числа элиминированных плодов, в то время как на территории Флориды, США, частота диафрагмальной грыжи с 1998 по 2012 была стабильной [80; 192]. Согласно данным ISBDSR частота диафрагмальной грыжи в мире нарастает на 0,5% ежегодно [159]. Таким образом, обнаруженный положительный тренд частоты диафрагмальной грыжи в Московской области согласуется с данными международной литературы, однако требуется дальнейшее наблюдение с целью получения статистически достоверных показателей.

В проведенных и опубликованных исследованиях временных трендов синдрома Дауна отмечается разная направленность динамики популяционных

частот. Так, в исследовании Loane M. с соавторами отмечается повышение частоты трисомии 21, что авторы связывают с увеличением материнского возраста [197]. Тем не менее за счет быстро развивающихся систем пренатальных скрининга и диагностики, популяционная частота синдрома Дауна среди живорожденных осталась стабильной в течение 20 лет наблюдений (1990 – 2009). Такие же результаты получены в регистрах ISBDSR [113]. Таким образом, данные Московской области соответствуют данным международной литературы. Как и для других диагнозов, отмечается резко возросшее количество элиминированных плодов с 2017 по 2019 год. В этой связи, необходимо дальнейшее наблюдение за количеством зарегистрированных случаев трисомии 21 хромосомы для исключения дефекта сбора данных. Кроме того, возможной причиной может быть повышение качества пренатальной диагностики в регионе, что привело к увеличению зарегистрированных пренатальных случаев.

Согласно литературным данным положительные тренды в том числе регистрируются для гипоспадии и гастрошизиса [110; 169; 178]. Причины существующих трендов на сегодняшний день неизвестны, в связи с чем продолжаются эпидемиологические исследования данных ВПР. В Московской области частоты этих пороков стабильны, как среди живорожденных, так и среди элиминированных плодов (рисунок 14,15).

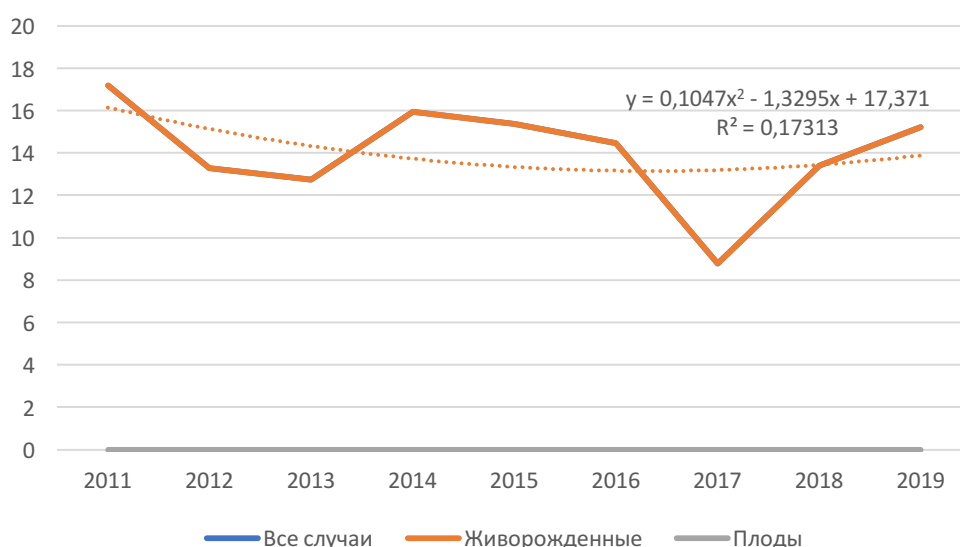


Рисунок 14. Динамика частоты гипоспадии в Московской области с 2011 по 2019 годы

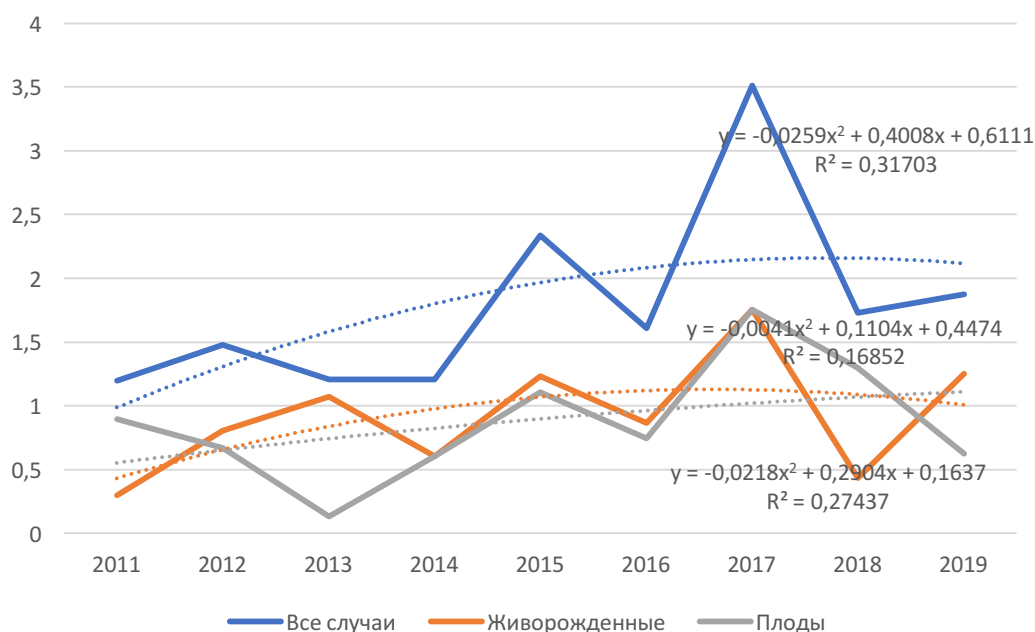


Рисунок 15. Динамика частоты гастрошизиса в Московской области с 2011 по 2019 годы

Результаты эпидемиологических исследований омфалоцеле указывают на отсутствие колебаний частот порока во времени. Такие данные получены в регистрах ISBDSR с 2000 по 2012 годы, Финляндии с 1993 по 2014 годы и Китае с 1996 по 2010 годы [27; 120; 132]. Тем не менее в работе Mai C.T. с соавторами 2019 года отмечается, что в США популяционная частота омфалоцеле за период с 2010 по 2014 годы выше, в сравнении с периодами 1991 – 2001 годы и 2004 – 2006 годы (2,4, 95% ДИ: 2,25–2,54; 2,09, 95% ДИ: 1,91–2,27; 1,86, 95% ДИ: 1,73–1,99 на 10 000 рождений, соответственно) [127]. Предполагаемой причиной положительного тренда частоты омфалоцеле авторы работы считают увеличение частоты порока за счет учета его как изолированных, так и сочетанных случаев, в частности, случаев трисомии хромосомы 18. В этой связи авторы акцентируют внимание на необходимости отдельного изучения эпидемиологии изолированных случаев. В регистре Московской области все анализируемые случаи являются изолированными и положительные тренды не были выявлены (рисунок 16).

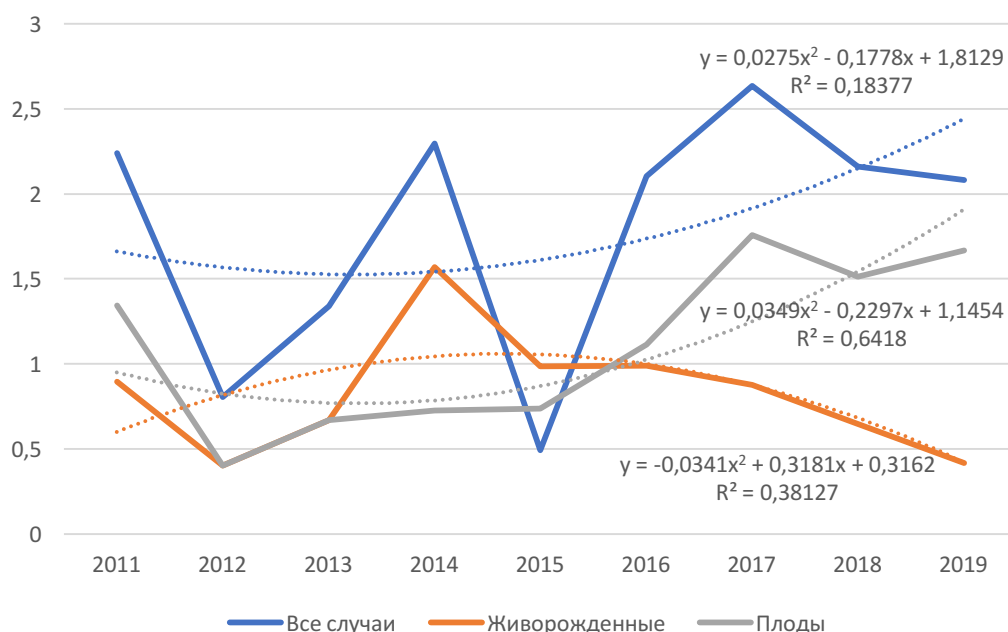
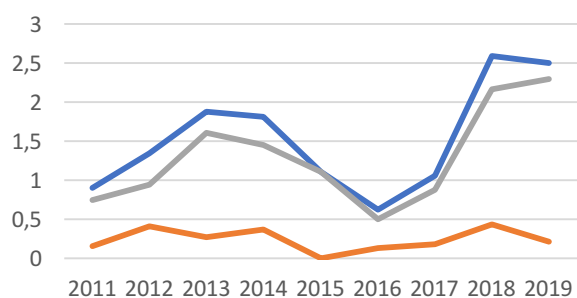


Рисунок 16. Динамика частоты омфалоцеле в Московской области с 2011 по 2019 годы

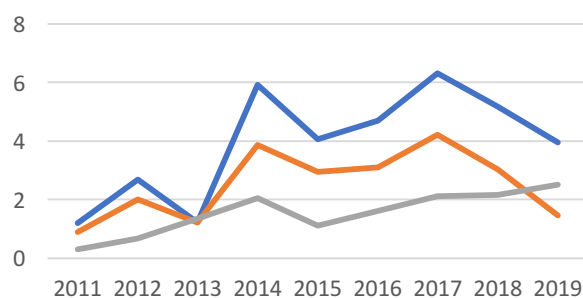
Значимых различий во временном изменении уровня частот других ВПР ОУ в международной литературе и в Московской области обнаружено не было. На рисунке 17 представлена динамика частот проанализированных ВПР в Московской области с 2011 по 2019 годы.

Учитывая изложенное, в ходе исследования выявлено нарастание общей частоты ВПР (F) в Московской области с 2011 по 2019 годы, при этом динамика конкретных форм пороков различается, т.е. наблюдаются как положительные, так и отрицательные тренды в динамике различных ВПР. В то же время динамика частоты пороков среди новорожденных (f) отличается стабильностью как в целом (рисунок 9), так и для конкретных форм пороков (рисунки 10–17). Ниже будут рассмотрены причины наблюдаемых изменений.

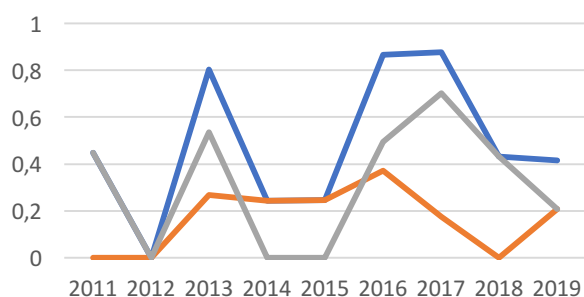
Энцефалоцеле



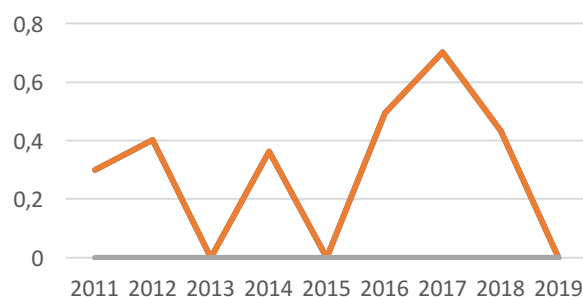
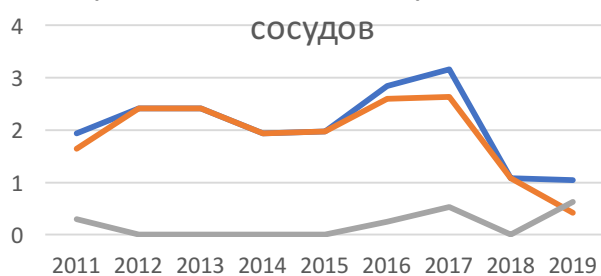
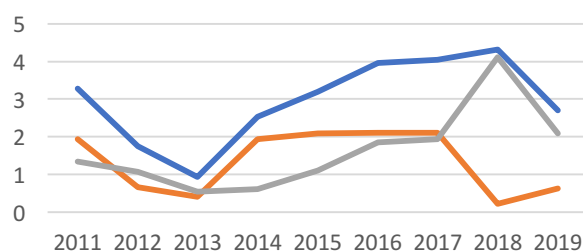
Гидроцефалия



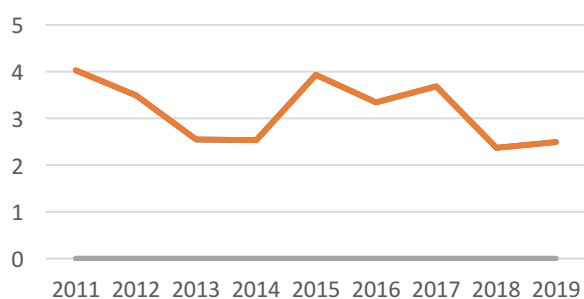
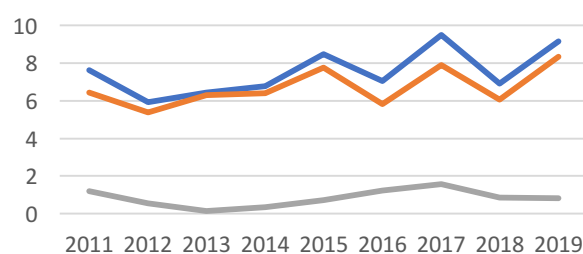
Анофтальм/микрофтальм



Анотия/микротия

Транспозиция магистральных
сосудовСиндром гипоплазии левых
отделов сердца

Расщелина неба

Расщелина губы с/без
расщелины неба

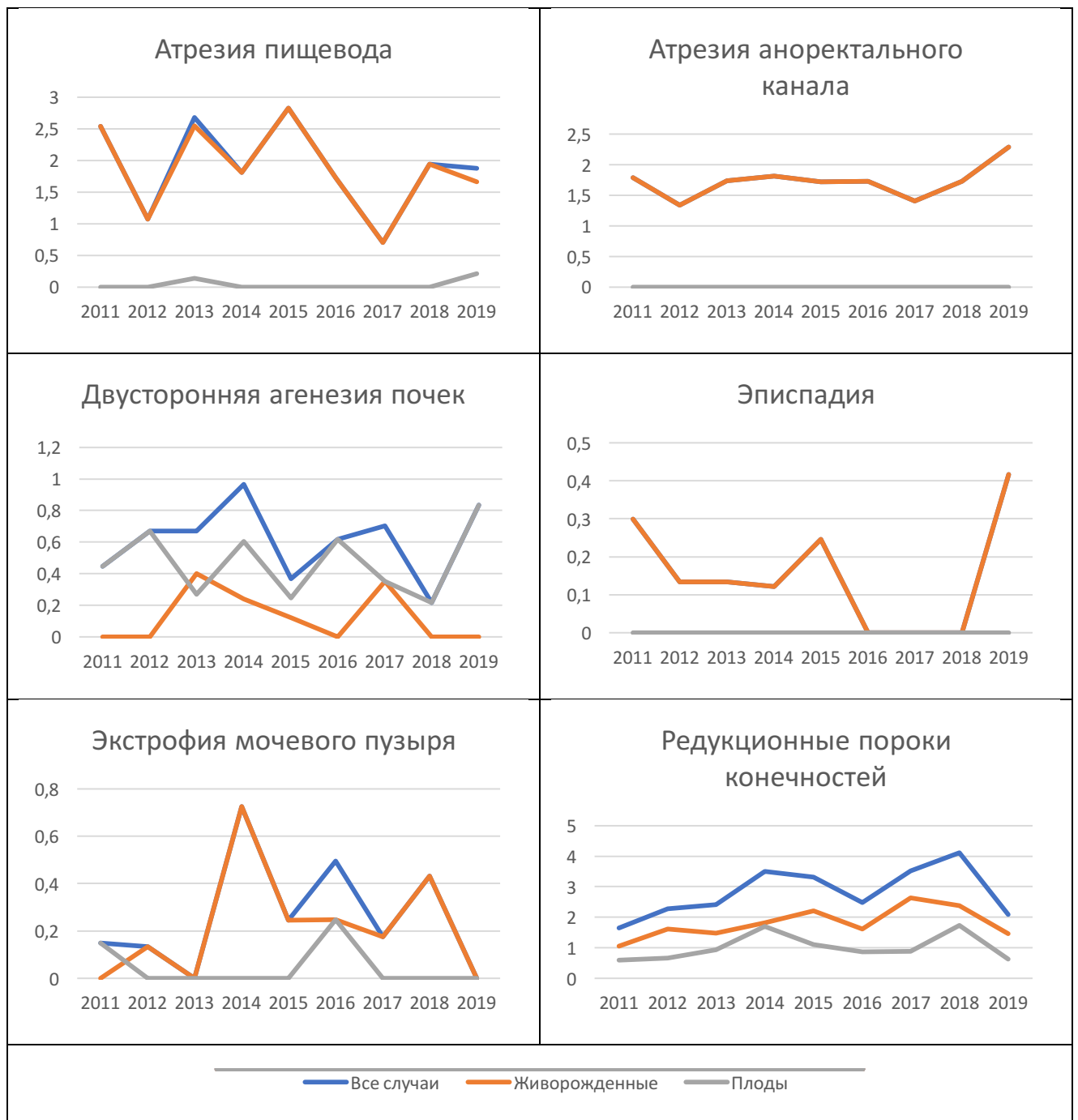


Рисунок 17. Динамика частот ВПР ОУ в Московской области с 2011 по 2019 годы

3.3 Эпидемиологический анализ хромосомных форм врожденных пороков развития в Московской области

В Московской области в случае наличия у плода изолированных или множественных пороков развития для уточнения диагноза и прогноза проводится генетическая лабораторная диагностика. Основным методом является кариотипирование, что в ряде случаев позволяет уточнить причину выявленного

заболевания. При подтвержденном нормальном кариотипе у плода с ВПР возможно дополнительное проведение хромосомного микроматричного анализа (ХМА). Это позволило нам впервые провести эпидемиологический анализ редких хромосомных нарушений.

Хромосомные аномалии (ХА) представляют собой гетерогенную группу наследственных болезней, возникающих в результате изменений количества или структуры хромосом, при этом их клиническая картина очень вариабельна, но, как правило, характерными для них проявлениями являются врожденные пороки развития.

Всего в базе регистра ВПР Московской области с 2011 по 2019 годы зарегистрировано 2673 случая ХА, что составило 43,65 случая на 10 000 рождений. В структуре хромосомных аномалий чаще всего встречается синдром Дауна. В процентном соотношении структура всех ХА выглядит следующим образом: синдром Дауна – 63,2%, синдром Эдвардса – 13,8%, синдром Патау – 5,1%, анеуплоидии половых хромосом – 6,7%, редкие хромосомные аномалии – 11,2%.

Общая частота (F) трисомии хромосомы 21 (T21) составила 27,52 на 10 000 рождений, трисомии 18 (T18) – 6,01 на 10 000, трисомии 13 (T13) – 2,22 на 10 000, что соответствует данным объединенного регистра европейских стран EUROCAT, согласно которому за этот же период времени частоты хромосомных синдромов составили для T21 – 24,72 на 10 000, для T18 – 6,15 и для T13 – 2,26 [89].

При сравнении с данными Фонда Медицины Плода (FMF) и работой Wellesley D. с соавторами, отмечается более высокая доля случаев синдрома Дауна, в то время как доли других ХА по нашим данным ниже, что может указывать на неполное выявление этих хромосомных нарушений, либо различия связаны с другими причинами, что требует дальнейшего изучения [19; 174].

Помимо известных хромосомных синдромов, мы попытались проанализировать данные мониторинга по редким хромосомным перестройкам. В базе мониторинга за анализируемый период всего зарегистрировано 299 случаев из группы редких ХА, их общая частота составила 4,88 на 10 000 рождений. Полный перечень выявленных ХА с описанием их клинической картины представлен в

приложении 3. В этой группе преобладают зарегистрированные случаи ХА у элиминированных плодов до 22 недель с подтверждённым диагнозом ХА (68,23%). Соответственно, 30,77% ХА представлено случаями живорождений и 1,00% случаями мертворождений.

В Московской области доля выявленных редких ХА составляет 11,2% от всех зарегистрированных ХА. Соотношение мужского пола к женскому среди зарегистрированных случаев редких ХА составило 0,8:1. В исследуемой группе медиана возраста матерей составила 30 лет (Q1-Q3: 26-33; min-max: 18-46). При сравнении распределения матерей по возрасту (до 34 лет и старше 34 лет) в группе ВПР нехромосомной этиологии и группе с редкими ХА статистически значимых различий обнаружено не было ($\chi^2 = 2,39$, $p = 0,122$). Таким образом, в отличие от известных ассоциаций частых хромосомных синдромов с возрастом матери, редкие ХА по нашим данным не связаны с возрастом матери. Кроме того, на сегодняшний день известно, что риск рождения ребенка с микрохромосомной перестройкой у женщины до 35 лет выше, чем риск рождения ребенка с синдромом Дауна [95].

В структуре редких хромосомных аномалий наиболее распространенным нарушением являются триплоидии (41,14%), на втором месте частичные делеции хромосом (24,41%), на третьем месте несбалансированные транслокации (11,04%). С меньшими, но примерно равными долями, в структуре редких ХА встречаются редкие трисомии (6,02%), дупликации (4,68%) и маркерные хромосомы (3,68%). Также выделена группа других редких ХА (9,03%), эта группа представлена следующими аномалиями хромосомного набора: дополнительный хромосомный материал неизвестного происхождения, сочетанные ХА, кольцевые хромосомы. Структура и частоты редких ХА в МО представлены в таблице 43.

Таблица 43

Частоты и доли отдельных групп редких хромосомных нарушений

Тип ХА	Частота (на 10 000 рождений)	Доля в общей группе редких ХА, %
Триплоидии	2,01	41,14
Делеции	1,19	24,41
Несбаланс. транслокации	0,54	11,04
Редкие трисомии	0,29	6,02

Дубликации	0,23	4,68
Маркерные хромосомы	0,18	3,68
Др. редкие ХА	0,44	9,03

Среди зарегистрированных случаев редких ХА преобладают пренатально диагностированные случаи. Для определения достоверных базовых частот редких ХА важно включение в базу регистра всех случаев установленных диагнозов хромосомных нарушений в различных профильных генетических лабораториях. Следует отметить, что ведение регистра ВПР Московской области и генетическое обследование плодов у беременных женщин, которые проживают в данном регионе, во всех случаях осуществляется квалифицированными специалистами медико-генетического отделения МОНИИАГ. Проведение всех исследований в одном учреждении обеспечивает унифицированный и качественный подход ведения мониторинга в этой группе, что важно для проведения анализа данных.

В исследовании Wellesley D. с соавторами общая частота редких хромосомных аномалий составила 7,4 на 10 000 рождений, что значительно выше полученных нами частот, доля живорожденных составила 49% [174]. Живорожденных с редкими ХА в базе мониторинга Московской области зарегистрировано меньше плодов (31,2%), что вероятно говорит о недостаточной регистрации этих случаев в связи с их поздней диагностикой, либо отсутствием предоставления извещений.

Обращает на себя внимание, что количество делеций в работе Wellesley D. преобладает над количеством других редких ХА (42,4%; 3,13 на 10 000 рождений). В этой связи, можно заподозрить недостаточное количество диагностированных случаев делеций в Московской области. В тоже время, в регистрах Московской области и EUROCAT структура зарегистрированных делеций выглядит похожей, а наиболее часто встречающимся диагнозом является синдром Ди Джорджи (таблица 44). С меньшими долями в обоих регистрах представлены такие диагнозы как синдромы Прадера-Вилли/Ангельмана, «кошачьего крика» и Вольфа-Хиршхорна. Другие случаи делеций представлены, в основном, единичными случаями.

Структура и доли отдельных групп делеций в регистрах Московской области и EUROCAT

	Московская область, 2011 – 2019	EUROCAT, 2000 – 2006 [174]
Синдром Ди Джорджи	45,2%	30,8%
Синдром Прадера-Вилли/Ангельмана	2,7%	5,0%
Синдром «кошачьего крика»	2,7%	4,8%
Синдром Вольфа-Хиршхорна	2,7%	4,2%
Кольцевые хромосомы	–	4,2%
Синдром Вильямса	–	3,5%
Синдром Беквита-Видемана	–	1,2%
Делеция 18p11.2	2,7%	нет данных
Единичные случаи делеций	43,8%	46,2%

Исследование эпидемиологии редких ХА проведено в том числе в провинции Чжэцзян, Китай, за период с 2014 по 2020 годы [195]. В работе показан взрывной рост частоты микроделеций/микродупликаций от 0,30 случаев на 10 000 рождений в 2014 году до 6,81 в 2020 году. Аналогично настоящему исследованию показано, что риск возникновения редких ХА не связан с возрастом матери.

Среди микроделеций в работе Chen X. наиболее часто встречающимися диагнозами стали также синдромы Ди Джорджи, Прадера-Вилли/Ангельмана и «кошачьего крика». Помимо этих синдромов были зарегистрированы в том числе такие известные диагнозы как делеции Xp22.31 (X-сцепленный ихтиоз), 7q11.23, 17q12, 16p11.2. В регистре Московской области такие случаи не зарегистрированы. При этом, аналогично нашему исследованию и данным Wellesley D., большая часть выборки представлена единичными случаями вариаций числе копий.

В структуре дупликаций в Московской области за исследуемый период отсутствуют повторяющиеся диагнозы, кроме двух случаев дупликации короткого плеча 7 хромосомы у одной и той же женщины, которая также являлась носителем данной дупликации. В работе Wellesley D. частота дупликаций равна 0,7 на 10 000 рождений, что выше данных Московской области. В структуре авторы отмечают повторяющиеся случаи дупликаций 15 и 12 хромосомы, все остальные случаи единичные.

Плоды с триплоидией имеют хорошо узнаваемый фенотип в пренатальном периоде. По происхождению дополнительного хромосомного набора выделяют триплоидии материнского (дигенического) и отцовского (диандрического) происхождения. При триплоидии материнского происхождения УЗ-картина характеризуется асимметричной задержкой роста плода, сниженными уровнями β -ХГЧ и РАРР-А и такими пороками как кисты задней черепной ямки, синдактилии, пороки сердца и другими. Для диандрической триплоидии характерными особенностями являются молярный хорион, повышенный уровень β -ХГЧ, симметричная задержка роста плода, а также пороки – омфалоцеле, *spina bifida* и другие [155]. Большинство беременностей с триплоидией у плода замирают в I или II триместре. В сравнении с работой Wellesley D. частота триплоидии в Московской области выше европейских данных (2,01 против 1,26 на 10 000 рождений).

Среди несбалансированных транслокаций в Московской области наиболее часто встречаемыми хромосомами, вовлеченных в перестройку, были 4 (16,1%), 5(16,1%), 8 (16,1%) и 22 (19,4%). Доля элиминированных плодов в изучаемой выборке составила 54,8%. Характерных клинических особенностей в данной группе не обнаружено, все случаи представлены разным набором пороков развития, либо их отсутствием. В Европе частота несбалансированных транслокаций составила 0,94 на 10 000 рождений, что незначительно выше данных Московской области.

В структуре редких трисомий в совокупности хромосомы 16 и 22 представляют собой большую долю выборки (61,1%). Наличие лишних аутосом у плода в большинстве случаев приводит к неразвивающейся беременности. В то же время, в регистре Московской области зафиксировано два случая рождения детей с мозаичными трисомиями: 1) $\text{mos}47,XX,+8[8]/46,XX[22]$ – транспозиция магистральных сосудов, ДМЖП и гидронефроз почек; 2) $\text{mos}47,XX,+9[6]/46,XX[94]$ – тазовая дистопия, гипоплазия правой почки, аномальное расположение пальцев кисти, аномальная установка стоп, атрезия хоаны. Рождение детей с мозаичными трисомиями хромосом 8 и 9 в том числе

описано в работе Wellesley D. с соавторами. Частота редких трисомий в Европе составила 0,60 на 10 000 рождений, что также выше данных Московской области.

Wellesley D. и Chen X. с соавторами отмечают необходимость проведения дополнительных исследований в области эпидемиологии редких ХА, учитывая дефицит таких работ в международной литературе. В обеих работах подчёркивается важность полноты сбора информации для регистров ВПР о выявляемых редких ХА в пренатальном периоде, среди живорожденных, а также в более поздние периоды детства в связи с возможной поздней манифестацией клинических проявлений. Помимо этого, отмечается дефицит научного знания о патогенности большинства выявляемых единичных редких ХА, доля которых в популяционных регистрах ВПР превышает количество хорошо известных микроделеционных/микродупликационных синдромов. В этой связи, помимо непосредственной регистрации случаев редких ХА, важно также указывать информацию о показаниях к инвазивной диагностике в случаях пренатального выявления ХА и клиническую картину ребенка в случае живорожденности.

Таким образом, эпидемиологическая картина распространенности частых ХА соответствует данным международной литературы. Вместе с тем, на сегодняшний день сложно проводить сравнительные исследования распространенности редких ХА с зарубежными данными в связи с малым их количеством и отсутствием четких правил кодирования редких ХА в базах регистров ВПР. Кроме того, важно учитывать разную степень доступности генетических анализов на различных территориях в пренатальном периоде и среди живорожденных.

Полученные данные по анализу ХА с использованием базы мониторинга ВПР являются предварительными, но показывают возможности регистра ВПР по изучению эпидемиологии редких ХА. Точность и качество таких данных могут быть повышены только при условии проведения расширенного генетического тестирования у плодов и новорожденных при подтвержденном у них нормальном кариотипе, что делается в некоторых регистрах стран Европы. Кроме того, важно фиксировать случаи обнаружения ХА не только среди новорожденных, но также

на протяжении всей жизни, в зависимости от времени постановки диагноза, для уверенности в полноте учета всех случаев редких ХА.

3.4 Анализ фенотипических проявлений микроструктурных хромосомных нарушений, выявляемых пренатально

В Российской Федерации разработан протокол раннего пренатального скрининга с расчетом риска в отношении трисомий хромосом 21, 18 и 13, согласно которому проходят обследование все беременные. Впоследствии женщинам из группы высокого риска предлагается проведение подтверждающей пренатальной диагностики (биопсия ворсин хориона/амниоцентез/кордоцентез) с использованием стандартного кариотипирования, либо FISH-диагностики [8; 22; 116].

В настоящей работе проведен ретроспективный анализ серии клинических случаев, при которых благодаря ХМА и FISH-диагностике пренатально были установлены диагнозы микроделеционных или микродупликационных синдромов.

За анализируемый период в базе регистра зарегистрировано 36 случаев субмикроскопических хромосомных перестроек у плодов. Количество обнаруженных микроделций (N=27; 75%) превалирует над количеством микродупликаций (N=9; 25%) [4].

Среди этих случаев отмечается большое разнообразие обнаруженных ВПР у плодов. Важно отметить, что только у 4 плодов при ультразвуковом обследовании отмечались исключительно маркеры ХА, такие как увеличение толщины воротникового пространства (ТВП), брахицефалия, микрогнатия и другие.

При анализе результатов комбинированного скрининга I триместра в этой группе оказалось, что медиана ТВП составила 2,1 мм (min=1,5; max=7,2), то есть данный показатель не отличается от нормальных величин. Кроме того, медианы β -ХГЧ и PAPP-A также не показали отклонений от predetermined норм, 0,68 MoM (min=0,235; max=2,521) и 0,83 MoM (min=0,284; max=2,153), соответственно. В работе Chen X. также отмечено отсутствие отклонений в биохимических

показателях при микроделеционных и микродупликационных синдромах у плода [195].

Среди ВПР у плодов с субмикроскопическими CNV наиболее часто встречались врожденные пороки сердечно-сосудистой системы, которые составили 51% от всех случаев ВПР. Отмечались такие пороки сердца, как атриовентрикулярный канал, синдром гипоплазии левых отделов сердца, тетрада Фалло, ДМЖП и другие, а также пороки выносящих трактов, например, двойное отхождение сосудов от правого желудочка. На втором месте по частоте встречались пороки центральной нервной системы (вентрикуломегалия, патологии мозжечка и мозолистого тела и др.) и конечностей (синдактилии, аномалия положения стоп), составляя соответственно по 12,2%. Далее по частоте отмечаются такие пороки как омфалоцеле, расщелина губы/неба, пороки ЖКТ и мочеполовой системы. Следует отметить, что в 36,1% случаев у плодов имелся не один, а множественные врожденные пороки развития. Кроме того, в 13,9% случаев у плодов присутствовали только маркеры ХА, такие как увеличение ТВП, шейная лимфангиома, микрогнатия и другие. Структура и распределение групп ВПР представлены на рисунке 18.

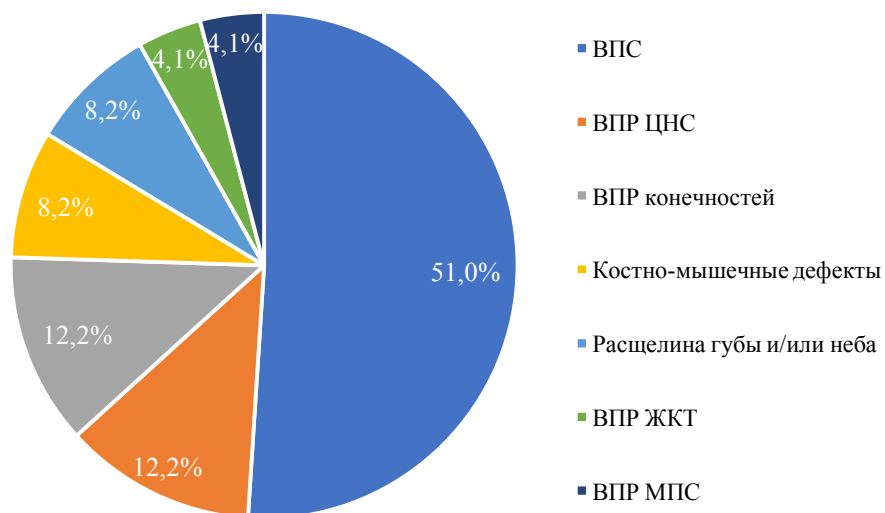


Рисунок 18. Распределение врожденных пороков развития, выявляемых у плодов с субмикроскопическими CNV в Московской области, 2011 – 2019 г.г.

В свою очередь, в работе Cai M. с соавторами доля выявленных патогенных CNV у плодов с пороками ЦНС или мочевыводящей систем была выше, чем у плодов с пороками сердца (25%, 18% и 8%, соответственно) [66].

В результатах работы Donnelly J. с соавторами показано, что наибольший вклад при нормальном кариотипе плода ХМА вносит при пороках сердца, лица и ЦНС ($p < 0,001$), а также при внутригрудных пороках ($p = 0,004$), пороках почек ($p = 0,004$) и скелета ($p = 0,003$) при совокупном анализе изолированных случаев и случаев МВПР, что согласуется с данными Московской области [38].

Из 36 случаев микроструктурных хромосомных перестроек в нашем исследовании выявлено 3 известных синдрома из группы микроделеционных синдромов. Самую большую группу (12 случаев или 33,3%) составляет делеция 22q11.2 или синдром ДиДжорджи, в двух случаях обнаружена делеция 5p (синдром «кошачьего крика»), еще в двух случаях делеция хромосомы 15 (синдром Ангельмана/Прадера-Вилли). Большая часть выборки ($N=20$; 55,5%) представлена отдельными случаями различных вариантов CNV (таблица 45). Единичные случаи CNV в выборке были представлены такими ранее описанными диагнозами, как дупликации 5p15.33p11.1, 7p21.3p14.3, 8p23.1, 13q31.1q31.3, 17q12, а также делеции 1q32.1, 1q21.1, 4p13, 9q34, 11q23.3, 14q32, 21q22, 22q13, Xp22.33p22.13 и другими впервые выявленными случаями CNV. Описание фенотипов представлено в приложении 3.

Таблица 45

Распределение выявленных CNV в Московской области, 2011 – 2019 гг.

Диагноз	Количество	Доля (%)
Синдром Ди Джорджи	12	33,3
Синдром кошачьего крика	2	5,6
Синдром Ангельмана/Прадера-Вилли	2	5,6
Другие случаи CNV	20	55,5

Среди субмикроскопических CNV, как отмечалось в главе 3.3, часто определяют делецию 22q11.2, для детекции которой помимо ХМА может быть

использована FISH-диагностика на этот локус. FISH-диагностика на локус 22q11.2 проводится в МГО МОНИИАГ наряду со стандартным кариотипированием при наличии конотрункальных пороков (общий артериальный ствол, тетрада Фалло и др.) или патологии дуги аорты (правая дуга аорты, перерыв дуги аорты) у плода. Тем не менее могут встречаться и другие ВПС, такие как ОАС (общий артериальный ствол), ДМЖП (дефект межжелудочковой перегородки), ДОС от ПЖ (двойное отхождение сосудов от правого желудочка), АВК (атриовентрикулярный канал) и СГЛОС (синдром гипоплазии левых отделов сердца).

В работе Schindewolf E. с соавторами среди 42 плодов с делецией 22q11.2 95% из них имели пороки сердца [94]. Наиболее частыми диагнозами среди пороков сердца в данной работе стали тетрада Фалло, правая дуга аорты и общий артериальный ствол, что соответствует данным Московской области (таблица 46).

Таблица 46

Распределение врожденных пороков сердца среди плодов с синдромом Ди Джорджи

ВПС	Настоящее исследование (количество случаев ВПС/ число плодов)	Schindewolf E. с соавторами [94]
Тетрада Фалло	41,7% (5/12)	42,9% (18/42)
Правая дуга аорты/перерыв дуги	25% (3/12)	28,6% (12/42)
ОАС	16,7% (2/12)	17% (7/42)
ДМЖП	25% (3/12)	7% (3/42)
ДОС от ПЖ	8,3% (1/12)	-
АВК	8,3% (1/12)	-
СГЛОС	-	2% (1/42)

Примечание. ВПС – врожденный порок сердца; ОАС – общий артериальный ствол; ДМЖП – дефект межжелудочковой перегородки; ДОС от ПЖ – двойное отхождение сосудов от правого желудочка; АВК – атриовентрикулярный канал; СГЛОС – синдром гипоплазии левый отделов сердца.

Среди экстракардиальных находок у плодов с синдромом Ди Джорджи в Московской области чаще всего встречалась патология тимуса (25%), кроме того в выборке представлено по одному случаю омфалоцеле, кистозной дисплазии почек

и шейной лимфангиомы. В совокупности доля экстракардиальных находок у плодов с делецией 22q11.2 в Московской области составила 58,3%. В тоже время, Schindewolf E. в своей работе отмечает, что 90% плодов имели экстракардиальные находки такие как пороки ЦНС, ЖКТ, МПС и скелетные аномалии. Тем не менее в исследовании из китайского медицинского центра оценка доли экстракардиальных находок ниже и составляет 31,6% [156]. Таким образом, требуются научные исследования с большой выборкой пренатальных случаев синдрома Ди Джорджи для расчета достоверных оценок доли экстракардиальных находок у таких плодов.

Важно отметить, что согласно международным данным, при наличии ВПС у плода использование таргетного тестирования с помощью FISH-диагностики только на синдром ДиДжорджи приводит к пропуску примерно 2/3 CNV, поэтому в случае нормального кариотипа у плода семье должно быть рекомендовано проведение именно ХМА при наличии различных форм ВПС [50].

В Московской области за исследуемый период среди плодов с пороками ЦНС зарегистрировано 6 случаев с обнаруженными патогенными CNV. Из них в 4 случаях присутствовало сочетание с пороками других органов и два случая представлено изолированными агенезией/дисгенезией мозолистого тела. Кроме того, в данной группе зарегистрированы такие диагнозы как вентрикуломегалия и синдром Денди-Уокера. Согласно данным международной литературы ХМА позволяет дополнительно выявить от 5 до 10% ХА при нормальном кариотипе плода, в особенности при таких диагнозах как голопрозэнцефалия, синдром Денди-Уокера и вентрикуломегалия [147; 152].

Таким образом, согласно проведенным международным исследованиям, доля уточненных диагнозов при применении ХМА может достигать 7% при наличии ультразвуковых особенностей и нормальных результатах стандартного кариотипирования [189]. Американская коллегия акушеров-гинекологов (ACOG) рекомендует проведение ХМА в качестве теста первой линии при наличии одного и более ВПР у плода [56].

Стоит отметить, что применение ХМА в клинической практике врачей пренатальной диагностики становится все более востребованным. На примере

Московской области за анализируемый период можно наблюдать взрывной рост количества установленных генетических диагнозов с помощью ХМА (рисунок 19). В ближайшем будущем такая тенденция будет сохраняться за счет расширения спектра методов генетического тестирования, что позволит определить базовые частоты и структуру CNV в исследуемой популяции. Тем не менее нельзя забывать о том, что данный тест на сегодняшний день является коммерческим и не оплачивается за счет средств федерального бюджета, в связи с чем далеко не все семьи могут позволить себе его проведение во время беременности при наличии показаний [182].

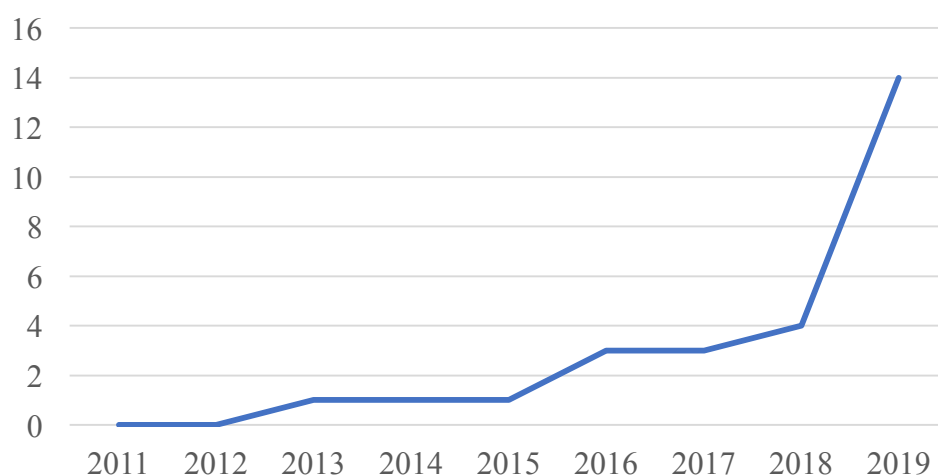


Рисунок 19. Динамика числа обнаруженных микроделеций и микродупликаций с помощью ХМА в Московской области за 2011 – 2019 гг.

Современные возможности пренатальной диагностики по выявлению ВПР и генетических заболеваний у плода существенно расширяются. На сегодняшний день, ХМА – это современный инструмент, который позволяет установить причину обнаруженных при ультразвуковом обследовании изменений у плода, а также точно определить прогноз для его жизни и здоровья и рассчитать риск для последующих беременностей (в случае генетического обследования супружеской пары). Согласно нашему исследованию и данным международной литературы, возможными показаниями к проведению ХМА в пренатальном периоде могут стать врожденные пороки сердечно-сосудистой системы, пороки центральной нервной

системы (вентрикуломегалия, патология мозолистого тела, нарушения строения задней черепной ямки) и конечностей (синдактилии, аномалия положения стоп). В связи с этим, стоит стремиться к расширению спектра методов генетического тестирования при наличии некоторых форм ВПР и/или маркеров ХА у плода и подтвержденном у него нормальном кариотипе.

Таким образом, проведенный анализ показал, что фенотипические проявления микроструктурных аномалий у плодов разнообразны, характеризуются различными пороками развития или их комбинациями. На основании литературных источников и полученных данных важно отметить, что сами по себе ВПР и маркеры ХА чаще всего не являются специфичными для конкретных хромосомных нарушений и могут встречаться при разных генетических диагнозах, следовательно, их наличие требует углубленного генетического обследования [118]. Точно установленный генетический диагноз существенно повышает качество медико-генетического консультирования семьи [99; 146; 151].

Кроме того, наши данные указывают на то, что комбинированный скрининг I триместра не играет значительной роли в определении показаний для проведения ХМА. Все представленные клинические случаи демонстрируют важность тщательного ультразвукового обследования плода с целью выявления ВПР и маркеров ХА. Именно на основании их обнаружения у плода и при подтвержденном у него нормальном кариотипе, можно рекомендовать проведение ХМА для определения точного диагноза и прогноза.

3.5 Анализ влияния профилактических мероприятий на частоту врожденных пороков развития

Профилактика ВПР, направленная на снижение популяционных частот пороков, представляет собой важную задачу общественного здравоохранения и правительственных органов во всех странах мира [91]. Это связано с тем, что ВПР во многом определяют основные эпидемиологические показатели здоровья, такие как уровни невынашивания беременности, мертворождения, младенческой и детской смертности и заболеваемости.

Разработка методов профилактики врожденных аномалий требует надежных эпидемиологических данных о распространенности и типах врожденных дефектов, источником которых являются мониторинговые регистры ВПР. Помимо этого, регистры ВПР являются единственным инструментом оценки эффективности первичной профилактики и влияния пренатального скрининга и пренатальной диагностики (вторичной профилактики) на частоту ВПР.

Нами проведен анализ динамики частот фолат-зависимых пороков развития, а также грубых пороков развития с высоким уровнем выявления в пренатальном периоде, для которых существуют меры первичной и вторичной профилактики. Как было отмечено выше, за годы наблюдения для анэнцефалии и спинномозговой грыжи зарегистрировано повышение уровня общей частоты (F), но при этом повышения частот этих пороков среди живорожденных не зафиксировано (рисунки 10, 11).

Полученные данные указывают на то, что низкая частота этих грубых пороков развития среди новорожденных достигается за счет выявления их в пренатальном периоде с последующим прерыванием, о чем говорит увеличение доли прерванных беременностей за анализируемый период. Такая картина означает высокую эффективность пренатального скрининга и диагностики (вторичная профилактика), однако указывает на недостаточную эффективность первичной профилактики.

К мерам первичной профилактики для данных пороков относится прием фолиевой кислоты за 2-3 месяца до беременности и в первые месяцы беременности. Очевидно, что эффективность первичной профилактики будет зависеть от увеличения доли запланированных беременностей, а также повышения уровня информированности женщин репродуктивного возраста о необходимости заблаговременного приема фолиевой кислоты для снижения рисков развития данного типа пороков.

Помимо дефектов нервной трубки, положительные тренды частот зарегистрированы для диафрагмальной грыжи, синдрома гипоплазии левых отделов сердца, омфалоцеле (рисунки 12, 16, 20). В то же время не отмечено

нарастания частоты этих пороков среди новорожденных детей, но отмечается увеличение доли индуцированных аборт при этих аномалиях. Для разных пороков доля индуцированных прерываний представлена в таблице 39.

Причины наблюдаемых положительных трендов частот пороков развития могут быть разными и для ответов на эти вопросы требуется дальнейшее изучение эпидемиологии пороков, но одной из причин увеличения частоты ВПР является совершенствование и повышение разрешающих возможностей ультразвукового обследования плодов [193]. На это косвенно указывает и тот факт, что в основном положительные тренды наблюдаются для пороков, выявляемых с помощью УЗИ.

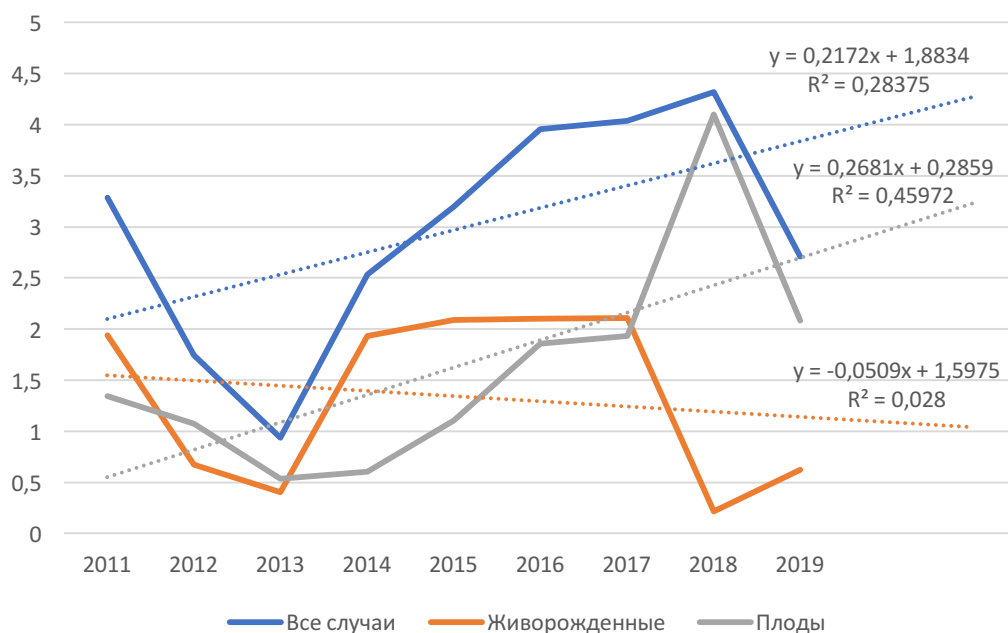


Рисунок 20. Динамика частоты гипоплазии левых отделов сердца в Московской области с 2011 по 2019 годы

Отдельно важно отметить значимое повышение уровня частот синдрома Дауна в целом, а также среди индуцированных прерываний беременностей ($r_{xy}=0,89$; $p=0,01$) и живорожденных ($r_{xy}=0,90$; $p=0,01$) (рис. 13). Коэффициент Пирсона говорит о высокой тесноте корреляционной связи, а полученные графики полиномиальной функции соответствуют значению более 85%, что означает высокую достоверность полученных прогнозов.

Повышение уровня частот среди всех случаев синдрома Дауна и среди живорожденных означает истинное повышение частоты данного синдрома в популяции, связанное с увеличением среди беременных доли женщин старшей возрастной группы. Кроме того, на сегодняшний день, даже при обнаружении данного синдрома в пренатальном периоде не все семьи принимают решение о досрочном прекращении беременности. Сохранение беременности при установленном диагнозе синдрома Дауна у плода аргументируется семейными парами отсутствием неблагоприятного прогноза для жизни будущего ребенка. Такие тенденции наблюдаются во многих развитых странах мира [49; 197].

Кроме того, за последнее десятилетие усовершенствовались и расширились возможности пренатального скрининга на синдром Дауна. Для определения рисков в отношении данного синдрома все беременные Московской области проходят комбинированный скрининг I триместра с чувствительностью около 90%, который был внедрен в 2010 году [10]. Также существует возможность проведения неинвазивного пренатального скрининга, обладающего чувствительностью более 99% на данный синдром [55]. По результатам проведенных скринингов отбирается группа женщин, которым необходимо проведение диагностического обследования.

Таким образом, полученные данные указывают на то, что в Московской области меры первичной профилактики для фолат-зависимых пороков не обладают достаточной эффективностью. При этом, возможности пренатальной диагностики расширяются за счет совершенствования ультразвукового обследования плодов и повышения количества случаев проведения генетического тестирования в пренатальном периоде.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Целью проведенного научного исследования было изучение эпидемиологических характеристик и анализ клинико-генетической структуры врожденных пороков развития в Московской области.

В исследовании проанализированы данные эпидемиологического регистра ВПР Московской области за 9-летний период (2011 – 2019 гг.). Московская область – один из крупнейших регионов Российской Федерации, в связи с чем возможно проведение углубленных эпидемиологических исследований. Регистр представляет актуальные и качественные эпидемиологические данные о распространенности ВПР в регионе. Структура и частота изолированных форм ВПР сопоставимы с данными мировых исследований, в связи с чем возможно их использование как референсные значения для других российских территорий, в которых эпидемиологические данные не обладают достаточной силой.

Изучение эпидемиологии генетически обусловленных форм ВПР крайне важно для повышения качества медико-генетического консультирования и повышения эффективности мер профилактики. На примере данного региона показано, что ХА представляют собой значимую часть в структуре всех ВПР.

Данных по частотам редких ХА, выявляемых перинатально, на сегодняшний день еще очень мало и, к сожалению, у разных регистров имеются разные возможности, ограничения и особенности работы, что может влиять на оценки получаемых частот. В этой связи еще раз стоит сказать, что достоверные базовые частоты редких ХА в мире до сих пор неизвестны.

В Московской области стоит предположить заниженный уровень частот редких ХА за счет недоучета и недостаточной диагностики этих нарушений в исследуемом регионе. Для повышения достоверности эпидемиологических данных по редким хромосомным нарушениям и получения более точных популяционных частот на региональном уровне необходимо улучшать систему сбора данных, а также совершенствовать их диагностику.

Показано, что пренатальная диагностика оказывает значительное влияние на распространенность ВПР среди новорожденных. В Московской области за исследуемый период зарегистрировано значительное повышение доли индуцированных прерываний беременностей, что говорит о высоком уровне влияния мер вторичной профилактики ВПР в регионе. Однако, важно отметить, низкую эффективность мер первичной профилактики, в частности, в отношении фолат-зависимых пороков.

ВЫВОДЫ

1. На основании длительного периода наблюдений (2011-2019) определены структура и популяционные (базовые) частоты врожденных пороков развития в Московской области. Суммарная частота ВПР в Московской области составила 252,9 (95% ДИ: 229,7–289,7) на 10000 рождений. В структуру ВПР наибольший удельный вклад вносят пороки сердечно-сосудистой системы (59,00 на 10000), мочеполовой системы (36,99 на 10000), центральной нервной системы (20,30 на 10000) и верхних и нижних конечностей (19,66 на 10000).
2. Изучена динамика врожденных пороков развития на территории Московской области. Выявлено статистически значимое увеличение суммарной частоты анэнцефалии ($p=0,006$), спинномозговой грыжи ($p=0,006$) и синдрома Дауна ($p=0,009$) за период 2011-2019 годы. Значимых различий во временном изменении уровня частот других ВПР обязательного учета обнаружено не было.
3. Впервые проведен анализ эпидемиологических данных по хромосомным аномалиям в Московской области. Частота зарегистрированных ХА среди всех ВПР составила 43,65 на 10 000 рождений, в том числе частота редких хромосомных аномалий составила 4,88 на 10 000. В структуре редких ХА преобладают триплоидии (41,14%) и частичные делеции хромосом (24,41%). Показано, что редкие ХА не связаны с возрастом матери.
4. На основании ретроспективного анализа фенотипической картины микроструктурных хромосомных нарушений показано, что основными показаниями для проведения молекулярно-цитогенетических исследований являются пороки развития плода как множественные, так и изолированные, при подтвержденном у него нормальном кариотипе.
5. На основании анализа динамики частоты ВПР показано, что основной вклад в снижение частоты пороков развития в Московской области вносят меры вторичной профилактики (пренатальный скрининг и пренатальная

диагностика). При этом меры первичной профилактики для фолат-зависимых пороков не обладают достаточной эффективностью.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для объективной оценки популяционных частот ВПР необходима регистрация полного спектра выявляемых ВПР в исследуемом регионе среди всех возрастов (новорожденные, дети до 1 года, дети старшего возраста), а также в пренатальном периоде;
2. При наличии у плода врожденных пороков сердца, центральной нервной системы и/или конечностей и подтвержденном у него нормальном кариотипе, рекомендовано использование ХМА для исключения редких ХА. Такая стратегия позволит достоверно установить прогноз для жизни и здоровья будущего ребенка, а также определить риски повтора заболевания в семье при последующих беременностях (в случае последующего генетического тестирования супружеской пары);
3. В условиях поликлиник и женских консультаций необходимо информировать всех женщин репродуктивного возраста о важности заблаговременного приема достаточного количества фолиевой кислоты для профилактики дефектов нервной трубки у будущего ребенка.

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АВК – атриовентрикулярный канал

АРП – аноректальные пороки

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ВПр – врожденный порок развития

ВПр ОУ – врожденные пороки развития обязательного учета

ВПС – врожденный порок сердца

ГБУЗ МО МОНИИАГ – Государственное бюджетное учреждение Московской области «Московской областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»

ДИ – доверительный интервал

ДМЖП – дефект межжелудочковой перегородки

ДМПП – дефект межпредсердной перегородки

ДНТ – дефект нервной трубки

ДОС от ПЖ – двойное отхождение сосудов от правого желудочка

Ж/Р – живорожденные

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ЗРП – задержка роста плода

М/Р – мертворожденные

МВПр – множественные врожденные пороки развития

МВС – мочевыделительная система

МГК – медико-генетическая консультация

МГО – медико-генетическое отделение

МКБ – международная классификация болезней

МО – Московская область

МПС – мочеполовая система

ОАС – общий артериальный ствол

РГН – расщелина губы и неба

РПК – редукционный порок конечности

СГЛОС – синдром гипоплазии левый отделов сердца

СМГ – спинномозговая грыжа

ТВП – толщина воротникового пространства

ТМС – транспозиция магистральный сосудов

УЗИ – ультразвуковое исследование

ХА – хромосомные аномалии

ХМА – хромосомный микроматричный анализ

ЦНС – центральная нервная система

ЦСЖ – цереброспинальная жидкость

ACMG – The American College of Medical Genetics and Genomics

ACOG – The American College of Obstetricians and Gynecologists

CDC – Centers for Disease Control and Prevention

CNV – copy number variation

EU RD Platform – European Platform on Rare Diseases Registration, EU RD Platform

EUROCAT – European network of population-based registries for the epidemiological surveillance of congenital anomalies

EUROPLAN – European Project for Rare Diseases National Plans Development

FISH - Fluorescence in situ hybridization

FMF – The Fetal Medicine Foundation

ICBDSR – The International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research

JAOG – The Japan Association of Obstetricians and Gynecologists

MGDb – The Modell Global Database of Congenital Disorders, MGDb)

NBDPN – National Birth Defects Prevention Network

SEAR-NBBD – South-East Asia Region's Newborn and Birth Defects Database

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Список статей, опубликованных в журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России

1. Демикова, Н. С. Эпидемиология гастрошизиса в регионах Российской Федерации за 2011-2019 годы / Н. С. Демикова, М. А. Подольная, **Е. Е. Заяева** // Медицинская генетика. – 2022. – Т. 21, № 1. – С. 28-33. (РИНЦ)
2. **Заяева, Е. Е.** Пренатальная диагностика микроделеционных и микродупликационных синдромов в Московской области за 9 лет / Е. Е. Заяева, Е. Н. Андреева, Н. С. Демикова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2022. – Т. 22, № 4. – С. 87-95. (Web of science, Scopus)
3. **Заяева, Е. Е.** Распространенность редких хромосомных аномалий по данным эпидемиологического мониторинга врожденных пороков развития в Московской области / Е. Е. Заяева, Е. Н. Андреева, Н. С. Демикова // Медицинская генетика. – 2021. – Т. 20, № 7(228). – С. 59-66. (РИНЦ)
4. **Заяева Е. Е.** Эпидемиологическая характеристика врожденных пороков развития: данные регистра Московской области / Е. Е. Заяева, Е. Н. Андреева, Н. С. Демикова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2022 – Т. 67, № 3. – С. 39-46. (Web of science, Scopus)

Список работ, опубликованных в других изданиях

1. Заяева Е.Е. Эпидемиология врожденных пороков развития в Московской области. II Конференция молодых ученых с международным участием «Трансляционная медицина: возможное и реальное»: сборник материалов конференции ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – М.: ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, 2021. – стр. 99-100

2. Demikova N., Zayaeva E., Podolnaya M., Lapina A., Asanov A. The Trisomy 21 Prevalence in the Moscow Region of Russia. Abstracts from the 54th European Society of Human Genetics (ESHG) Conference: e-Posters // Eur J Hum Genet. – 2022. – Vol. 30, N S1. – P. 538

БЛАГОДАРНОСТИ

Автор диссертационной работы выражает искреннюю благодарность научному руководителю доктору медицинских наук, доценту, заведующему кафедрой медицинской генетики ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России Демиковой Наталье Сергеевне за помощь на всех этапах выполнения диссертации, создание условий для плодотворной работы и конструктивную критику.

Также автор крайне признателен кандидату медицинских наук, доценту курса пренатальной диагностики ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, заведующему медико-генетическим отделением ГБУЗ МО МОНИИАГ Андреевой Елене Николаевне за содействие в проведении диссертационного исследования, конструктивные предложения и замечания, которые позволили глубже понять значение выполненной работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Демикова, Н. С. Эпидемиология гастрошизиса в регионах Российской Федерации за 2011-2019 годы / Н. С. Демикова, М. А. Подольная, Е. Е. Заяева // Медицинская генетика. – 2022. – Т. 21, № 1. – С. 28-33.
2. Демикова, Н.С. Эпидемиологический мониторинг врожденных пороков развития в Российской Федерации и его значение в профилактике врожденных аномалий у детей: диссертация ... доктора медицинских наук: 14.00.09 / Демикова Наталия Сергеевна; [Место защиты: ФГУ «Московский научноисследовательский институт педиатрии и детской хирургии»]. – Москва, 2005. – 237 с.
3. Динамика частоты трисомии 21 (синдрома Дауна) в регионах Российской Федерации за 2011-2017 гг / Н. С. Демикова, М. А. Подольная, А. С. Лапина [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2019. – Т. 98, № 2. – С. 42-48.
4. Заяева, Е. Е. Пренатальная диагностика микроделеционных и микродупликационных синдромов в Московской области за 9 лет / Е. Е. Заяева, Е. Н. Андреева, Н. С. Демикова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2022. – Т. 22, № 4. – С. 87-95.
5. Заяева Е. Е. Эпидемиологическая характеристика врожденных пороков развития: данные регистра Московской области / Е. Е. Заяева, Е. Н. Андреева, Н. С. Демикова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2022 – Т. 67, № 3. – С. 39-46.
6. Мониторинг врожденных пороков развития в г. Томске / Л. И. Минайчева, Л. П. Назаренко, С. В. Фадюшина, О. А. Салюкова // Медицинская генетика. – 2007. – Т. 6. – № 1(55). – С. 28-32.
7. Описательная эпидемиология врожденных пороков аноректального отдела в Российской Федерации / Н. С. Демикова, Ю. В. Выдрыч, М. А. Подольная [и др.] // Вопросы практической педиатрии. – 2017. – Т. 12, № 2. – С. 39-46.
8. Предпочтения беременных и врачей в выборе метода пренатального скрининга: мировой опыт / Е. Е. Заяева, Е. Е. Баранова, Л. А. Жученко [и др.] // Медицинская генетика. – 2019. – Т. 18, № 6(204). – С. 3-10.
9. Эпидемиология омфалоцеле: анализ данных региональных регистров

врожденных пороков развития в РФ / Н. С. Демикова, М. А. Подольная, А. Н. Путинцев [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2021. – Т. 20, № 4. – С. 78-83.

10. Анализ результатов раннего пренатального скрининга, выполняющегося по национальному приоритетному проекту «Здоровье» в субъектах Российской Федерации. Результаты российского мультицентрового исследования «Аудит-2014» / Л.А. Жученко [и др.] // Медицинская генетика. – 2014. – Т. 13, № 6(144). – С. 3-54.

11. Влияние пренатальной диагностики и селективных прерываний беременности на частоту врожденных пороков развития / Н. С. Демикова, М. А. Подольная, А. С. Лапина, А. Ю. Асанов // Акушерство и гинекология. – 2017. – № 7. – С. 130-135.

12. Генетический мониторинг врожденных пороков развития в Республике Башкортостан / С.Ш. Мурзабаева, Р.В. Магжанов, Н.Х. Давлетнуров, А.К. Марданова, Р.И. Хусаинова, Э.К. Хуснутдинова // Медицинская генетика. – 2005. – Т. 4, № 9. – С. 425–431.

13. Демикова, Н.С. Эпидемиологический мониторинг врожденных пороков развития в Российской Федерации / Н.С. Демикова, Б.А. Кобринский. – Москва : ООО «ПрессАрт», 2011. – 236 с.

14. Демикова, Н.С. Частота и временные тренды дефектов нервной трубки в регионах Российской Федерации / Н.С. Демикова, М.А. Подольная, А.С. Лапина // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2019. – Т. 64, № 6. – С. 30-38.

15. Жученко, Л.А. Частота и динамика врожденных пороков развития у детей в Московской области, по данным регистра врожденных пороков развития за период 2000-2005 гг / Л.А. Жученко, А.Б. Летуновская, Н.С. Демикова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2008. – Т. 53, № 2. – С. 30-38.

16. Заяева, Е.Е. Распространенность редких хромосомных аномалий по данным эпидемиологического мониторинга врожденных пороков развития в Московской области / Е.Е. Заяева, Е.Н. Андреева, Н.С. Демикова // Медицинская генетика. – 2021. – Т. 20, № 7. – С. 59-66.

17. Министерство Здравоохранения Московской области. Распоряжение

Министерства здравоохранения Московской области от 24.02.2021 № 29-Р «Об организации первичной специализированной медико-санитарной помощи женщинам в период беременности и послеродовый период в медицинских организациях государственной системы здравоохранения Московской области» / Министерство Здравоохранения Московской области. – Официальный Интернет-портал Правительства Московской области <http://www.mosreg.ru>, 25.02.2021, «Ежедневные Новости. Подмосковье», N 60, 06.04.2021, .

18. Московская область : Материал из Википедии — свободной энциклопедии : Версия 128332213, сохранённая в 22:08 UTC 5 февраля 2023 // Википедия, свободная энциклопедия. — Электрон. дан. — Сан-Франциско: Фонд Викимедиа, 2023. — Режим доступа: <https://ru.wikipedia.org/?curid=12343&oldid=128332213>.

19. Николаидес, К. Ультразвуковое исследование в 11-13(+6) недель беременности. Перевод с английского Михайлова А, Некрасова Е. / К. Николаидес. – СПб : Петрополис, 2007. – 144 с.

20. Описательная эпидемиология атрезии пищевода (по данным мониторинга ВПР) / Н. С. Демикова, Ю. В. Выдрыч, М. А. Подольная [и др.] // Медицинская генетика. – 2015. – Т. 14, № 1(151). – С. 25-31.

21. Панкова, Е. Е. Мониторинг врожденных пороков развития в Краснодарском крае / Е. Е. Панкова, С. А. Матулевич, В. И. Голубцов // Кубанский научный медицинский вестник. – 2009. – № 1(106). – С. 79-82.

22. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 20 октября 2020 г. № 1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология», зарегистрировано в Минюсте РФ 12 ноября 2020 года, регистрационный № 60869, СПС «Консультант плюс».

23. Российский статистический ежегодник. 2021: Статистический сборник. / Росстат. – Р76 М., 2021.

24. Управление Федеральной службы государственной статистики по г. Москве и Московской области. Московская область в цифрах. 2019: Статистический сборник. / Управление Федеральной службы государственной статистики по г. Москве и Московской области. – М., 2020.

25. A 2015 global update on folic acid-preventable spina bifida and anencephaly: Global Prevention of Spina Bifida and Anencephaly / A. Arth [et al.] // Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology. – 2016. – Vol. 106, N 7. – P. 520-529.
26. A 2019 global update on folic acid-preventable spina bifida and anencephaly / V. Kancherla [et al.] // Birth Defects Research. – 2021. – Vol. 113, N 1. – P. 77-89.
27. A multi-country study of prevalence and early childhood mortality among children with omphalocele / W.N. Nembhard [et al.] // Birth Defects Res. – 2020. – Vol. 112, N 20. – P. 1787-1801.
28. A multi-program analysis of cleft lip with cleft palate prevalence and mortality using data from 22 International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research programs, 1974–2014 / N. Mc Goldrick [et al.] // Birth Defects Research. – 2023. – Vol. 115, N 10. – P. 980-997.
29. A sustainable solution for the activities of the European network for surveillance of congenital anomalies: EUROCAT as part of the EU Platform on Rare Diseases Registration / A. Kinsner-Ovaskainen [et al.] // Eur J Med Genet. – 2018. – Vol. 61, N 9. – P. 513-517.
30. Abdominal Wall Defects in Greenland 1989-2015: Abdominal Wall Defects in Greenland 1989-2015 / M. Bugge [et al.] // Birth Defects Research. – 2017. – Vol. 109, N 11. – P. 836-842.
31. Acardia: Epidemiologic findings and literature review from the International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research / L.D. Botto [et al.] // Am. J. Med. Genet. – 2011. – Vol. 157, N 4. – P. 262-273.
32. Additional value of prenatal genomic array testing in fetuses with isolated structural ultrasound abnormalities and a normal karyotype: a systematic review of the literature: Genomic microarray testing in fetuses with structural anomalies / M.C. de wit [et al.] // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2014. – Vol. 43, N 2. – P. 139-146.
33. Alberts, A. Craniofacial Encephalocele: Updates on Management / A. Alberts, B. Lucke-Wold // J. Integr. Neurosci. – 2023. – Vol. 22, N 3. – P. 79.
34. Alijotas-Reig, J. Current concepts and new trends in the diagnosis and management of recurrent miscarriage / J. Alijotas-Reig, C. Garrido-Gimenez // Obstet Gynecol Surv.

– 2013. – Vol. 68, N 6. – P. 445-466.

35. Amelia: A multi-center descriptive epidemiologic study in a large dataset from the International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research, and overview of the literature / E. Bermejo-Sánchez [et al.] // *Am. J. Med. Genet.* – 2011. – Vol. 157, N 4. – P. 288-304.

36. Array comparative genomic hybridization and fetal congenital heart defects: a systematic review and meta-analysis / F.A.R. Jansen [et al.] // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2015. – Vol. 45, N 1. – P. 27-35.

37. Associated nonurinary congenital anomalies among infants with congenital anomalies of kidney and urinary tract (CAKUT) / C. Stoll [et al.] // *European Journal of Medical Genetics.* – 2014. – Vol. 57, N 7. – P. 322-328.

38. Association of Copy Number Variants With Specific Ultrasonographically Detected Fetal Anomalies / J.C. Donnelly [et al.] // *Obstetrics & Gynecology.* – 2014. – Vol. 124, N 1. – P. 83-90.

39. Beckwith Wiedemann syndrome: A population-based study on prevalence, prenatal diagnosis, associated anomalies and survival in Europe / I. Barisic [et al.] // *European Journal of Medical Genetics.* – 2018. – Vol. 61, N 9. – P. 499-507.

40. Benjamin, B. Anomalies associated with gastroschisis and omphalocele: Analysis of 2825 cases from the Texas Birth Defects Registry / B. Benjamin, G.N. Wilson // *Journal of Pediatric Surgery.* – 2014. – Vol. 49, N 4. – P. 514-519.

41. Birth prevalence and survival of exomphalos in england and wales: 2005 to 2011. / A. Springett [et al.] // *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology.* – 2014. – Vol. 100, N 9. – P. 721-725.

42. Birth prevalence for congenital limb defects in the northern Netherlands: a 30-year population-based study / E. Vasluian [et al.] // *BMC Musculoskelet Disord.* – 2013. – Vol. 14, N 1. – P. 323.

43. Birth Prevalence of Congenital Heart Disease Worldwide / D. van der Linde [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology.* – 2011. – Vol. 58, N 21. – P. 2241-2247.

44. Bladder exstrophy: An epidemiologic study from the International Clearinghouse for

- Birth Defects Surveillance and Research, and an overview of the literature / C. Siffel [et al.] // *Am. J. Med. Genet.* – 2011. – Vol. 157, N 4. – P. 321-332.
45. Bondagji, N. Antenatal diagnosis, prevalence and outcome of congenital anomalies of the kidney and urinary tract in Saudi Arabia / N. Bondagji // *Urol Ann.* – 2014. – Vol. 6, N 1. – P. 36.
46. Castilla, E.E. Very rare defects: What can we learn? / E.E. Castilla, P. Mastroiacovo // *Am. J. Med. Genet.* – 2011. – Vol. 157, N 4. – P. 252-261.
47. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update on overall prevalence of major birth defects--Atlanta, Georgia, 1978-2005 / Centers for Disease Control and Prevention (CDC) // *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* – 2008. – Vol. 57, N 1. – P. 1-5.
48. Christianson, A. March of Dimes: Global Report on birth defects. The hidden toll of dying and disabled children. March of Dimes Birth Defects Foundation / A. Christianson, C.P. Howson, B. Modell. – White Plain, 2006.
49. Chromosomal abnormalities: subgroup analysis by maternal age and perinatal features in zhejiang province of China, 2011–2015 / X.-H. Zhang [et al.] // *Ital J Pediatr.* – 2017. – Vol. 43, N 1. – P. 47.
50. Chromosomal microarray analysis in the investigation of prenatally diagnosed congenital heart disease / H.J. Mustafa [et al.] // *American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM.* – 2020. – Vol. 2, N 1. – P. 100078.
51. Chromosomal Microarray versus Karyotyping for Prenatal Diagnosis / R.J. Wapner [et al.] // *N Engl J Med.* – 2012. – Vol. 367, N 23. – P. 2175-2184.
52. Clinical guidelines for the management of patients with transposition of the great arteries with intact ventricular septum / G.E. Sarris [et al.] // *Eur J Cardiothorac Surg.* – 2017. – Vol. 51, N 1. – P. e1-e32.
53. Clinical manifestations in children and adolescents with corpus callosum abnormalities / L. Margari [et al.] // *J Neurol.* – 2016. – Vol. 263, N 10. – P. 1939-1945.
54. Cloacal exstrophy: An epidemiologic study from the International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research / M.L. Feldkamp [et al.] // *Am. J. Med. Genet.* – 2011. – Vol. 157, N 4. – P. 333-343.
55. Committee Opinion No. 640: Cell-Free Dna Screening For Fetal Aneuploidy //

Obstetrics & Gynecology. – 2015. – Vol. 126, N 3. – P. e31-e37.

56. Committee Opinion No.682: Microarrays and Next-Generation Sequencing Technology: The Use of Advanced Genetic Diagnostic Tools in Obstetrics and Gynecology // Obstetrics & Gynecology. – 2016. – Vol. 128, N 6. – P. e262-e268.

57. Congenital anomalies associated with trisomy 18 or trisomy 13: A registry-based study in 16 european countries, 2000–2011 / A. Springett [et al.] // American J of Med Genetics Pt A. – 2015. – Vol. 167, N 12. – P. 3062-3069.

58. Congenital anomalies of the kidney and the urinary tract: A murmansk county birth registry study: Congenital Urinary Anomalies in Murmansk County / V.A. Postoev [et al.] // Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology. – 2016. – Vol. 106, N 3. – P. 185-193.

59. Congenital hydrocephalus – prevalence, prenatal diagnosis and outcome of pregnancy in four European regions / E. Garne [et al.] // European Journal of Paediatric Neurology. – 2010. – Vol. 14, N 2. – P. 150-155.

60. Congenital Hydrocephalus and Associated Risk Factors: An Institution-Based Case–Control Study, Dessie Town, North East Ethiopia / M.S. Abebe [et al.] // PHMT. – 2022. – Vol. Volume 13. – P. 175-182.

61. Congenital limb deficiencies in Alberta-a review of 33 years (1980-2012) from the Alberta Congenital Anomalies Surveillance System (ACASS) / T. Bedard [et al.] // Am. J. Med. Genet. – 2015. – Vol. 167, N 11. – P. 2599-2609.

62. Congenital limb deficiency in Japan: a cross-sectional nationwide survey on its epidemiology / H. Mano [et al.] // BMC Musculoskelet Disord. – 2018. – Vol. 19, N 1. – P. 262.

63. Conjoined twins: A worldwide collaborative epidemiological study of the International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research / O.M. Mutchinick [et al.] // Am. J. Med. Genet. – 2011. – Vol. 157, N 4. – P. 274-287.

64. Consensus Statement: Chromosomal Microarray Is a First-Tier Clinical Diagnostic Test for Individuals with Developmental Disabilities or Congenital Anomalies / D.T. Miller [et al.] // The American Journal of Human Genetics. – 2010. – Vol. 86, N 5. – P. 749-764.

65. Contemporary Outcomes of Infants with Gastroschisis in North America: A Multicenter Cohort Study / B.S. Fullerton [et al.] // *The Journal of Pediatrics*. – 2017. – Vol. 188. – P. 192-197.e6.
66. Copy number variations in ultrasonically abnormal late pregnancy fetuses with normal karyotypes / M. Cai [et al.] // *Sci Rep*. – 2020. – Vol. 10, N 1. – P. 15094.
67. Corsello, G. Congenital malformations / G. Corsello, M. Giuffrè // *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. – 2012. – Vol. 25, N sup1. – P. 25-29.
68. Counseling in fetal medicine: agenesis of the corpus callosum: Agenesis of the corpus callosum / S. Santo [et al.] // *Ultrasound Obstet Gynecol*. – 2012. – Vol. 40, N 5. – P. 513-521.
69. Cyclopia: An epidemiologic study in a large dataset from the International Clearinghouse of Birth Defects Surveillance and Research / I.M. Orioli [et al.] // *Am. J. Med. Genet*. – 2011. – Vol. 157, N 4. – P. 344-357.
70. Czeizel, A.E. Birth Defects Are Preventable / A.E. Czeizel // *Int. J. Med. Sci*. – 2005. – P. 91-92.
71. Decreasing prevalence and time trend of gastroschisis in 14 cities of Liaoning Province: 2006–2015 / N. Li [et al.] // *Sci Rep*. – 2016. – Vol. 6, N 1. – P. 33333.
72. Describing the Prevalence of Neural Tube Defects Worldwide: A Systematic Literature Review / I. Zaganjor [et al.] // *PLoS ONE*. – 2016. – Vol. 11, N 4. – P. e0151586.
73. Diagnostic value of ultrasonographic combining biochemical markers for Down syndrome screening in first trimester: a meta-analysis: Down syndrome screening in first trimester / Y. Liu [et al.] // *Prenat Diagn*. – 2015. – Vol. 35, N 9. – P. 879-887.
74. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 / C.J.L. Murray [et al.] // *Lancet*. – 2012. – Vol. 380, N 9859. – P. 2197-2223.
75. Dolk, H. EUROCAT: 25 years of European surveillance of congenital anomalies / H. Dolk // *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*. – 2005. – Vol. 90, N 5. – P. F355-F358.
76. Dolk, H. The Prevalence of Congenital Anomalies in Europe / H. Dolk, M. Loane, E.

- Garne // *Rare Diseases Epidemiology* / eds. M. Posada de la Paz, S.C. Groft. – Dordrecht : Springer Netherlands, 2010. – Vol. 686. – P. 349-364.
77. Dolk, H. Preventing birth defects: The value of the NBDPS case-control approach: Value of the NBDPS Case-Control Approach / H. Dolk // *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology*. – 2015. – Vol. 103, N 8. – P. 670-679.
78. Epidemiology of anophthalmia and microphthalmia: Prevalence and patterns in Texas, 1999–2009 / T.M. Chambers [et al.] // *Am J Med Genet*. – 2018. – Vol. 176, N 9. – P. 1810-1818.
79. Epidemiology of congenital cerebral anomalies in Europe: a multicentre, population-based EUROCAT study / J.K. Morris [et al.] // *Arch Dis Child*. – 2019. – Vol. 104, N 12. – P. 1181-1187.
80. Epidemiology of congenital diaphragmatic hernia in Europe: a register-based study / M.R. McGivern [et al.] // *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. – 2015. – Vol. 100, N 2. – P. F137-F144.
81. Epidemiology of hypospadias in Europe: a registry-based study / J.E.H. Bergman [et al.] // *World J Urol*. – 2015. – Vol. 33, N 12. – P. 2159-2167.
82. Epidemiology of limb reduction defects as registered in the Medical Birth Registry of Norway, 1970-2016: Population based study / K. Klungsøyr [et al.] // *PLoS ONE*. – 2019. – Vol. 14, N 7. – P. e0219930.
83. Epidemiology of multiple congenital anomalies in Europe: A EUROCAT population-based registry study / E. Calzolari [et al.] // *Birth Defects Research*. – 2014. – Vol. 100, N 4. – P. 270-276.
84. Epidemiology of small intestinal atresia in Europe: a register-based study / K.E. Best [et al.] // *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. – 2012. – Vol. 97, N 5. – P. F353-F358.
85. Estimates of global and regional prevalence of neural tube defects for 2015: a systematic analysis: Worldwide neural tube defects: estimates for 2015 / H. Blencowe [et al.] // *Ann. N.Y. Acad. Sci*. – 2018. – Vol. 1414, N 1. – P. 31-46.
86. Estimates of live birth prevalence of children with Down syndrome in the period 1991-2015 in the Netherlands: Down syndrome birth prevalence in the Netherlands / G. De Graaf [et al.] // *Journal of Intellectual Disability Research*. – 2017. – Vol. 61, N 5. –

P. 461-470.

87. Estimating the birth prevalence and pregnancy outcomes of congenital malformations worldwide / Congenital Disorders Expert Group [et al.] // J Community Genet. – 2018. – Vol. 9, N 4. – P. 387-396.

88. EUROCAT guide 1.1, 1990, Guidelines for the development of national programs for monitoring birth defects.

89. EUROCAT. Prevalence charts and tables [Электронный ресурс]. – URL: https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat/eurocat-data/prevalence_en (дата обращения: 13.10.2021).

90. European Commission. Joint Research Centre. European monitoring of congenital anomalies: JRC EUROCAT report on statistical monitoring of congenital anomalies (2008 2017). European monitoring of congenital anomalies / European Commission. Joint Research Centre. – LU : Publications Office, 2020.

91. European Recommendations for Primary Prevention of Congenital Anomalies: A Joined Effort of EUROCAT and EUROPLAN Projects to Facilitate Inclusion of This Topic in the National Rare Disease Plans / D. Taruscio [et al.] // Public Health Genomics. – 2014. – Vol. 17, N 2. – P. 115-123.

92. Evaluating the time trends in prevalence of exomphalos in 14 cities of Liaoning province, 2006 to 2015 / T.-T. Gong [et al.] // Sci Rep. – 2016. – Vol. 6, N 1. – P. 32901.

93. Exome sequencing for prenatal diagnosis of fetuses with sonographic abnormalities: Exome sequencing for prenatal diagnosis / S. Drury [et al.] // Prenat Diagn. – 2015. – Vol. 35, N 10. – P. 1010-1017.

94. Expanding the fetal phenotype: Prenatal sonographic findings and perinatal outcomes in a cohort of patients with a confirmed 22q11.2 deletion syndrome / E. Schindewolf [et al.] // Am J Med Genet Part A. – 2018. – Vol. 176, N 8. – P. 1735-1741.

95. Frequency of submicroscopic chromosomal aberrations in pregnancies without increased risk for structural chromosomal aberrations: systematic review and meta-analysis / M.I. Srebniak [et al.] // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2018. – Vol. 51, N 4. – P. 445-452.

96. Gastroschisis in Finland 1993 to 2014—Increasing Prevalence, High Rates of

- Abortion, and Survival: A Population-Based Study / A. Raitio [et al.] // *Eur J Pediatr Surg.* – 2020. – Vol. 30, N 06. – P. 536-540.
97. Gastroschisis in Ontario, Canada: 2012–2018 / D.K. Bourque [et al.] // *Birth Defects Research.* – 2021. – Vol. 113, N 14. – P. 1044-1051.
98. Genomic microarray in fetuses with increased nuchal translucency and normal karyotype: a systematic review and meta-analysis: Microarray and increased nuchal translucency / M. Grande [et al.] // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2015. – Vol. 46, N 6. – P. 650-658.
99. Genotype-phenotype correlation and pregnancy outcomes of partial trisomy 14q: A systematic review / J. Bregand-White [et al.] // *Am. J. Med. Genet.* – 2016. – Vol. 170, N 9. – P. 2365-2371.
100. Global birth prevalence of congenital heart defects 1970–2017: updated systematic review and meta-analysis of 260 studies / Y. Liu [et al.] // *International Journal of Epidemiology.* – 2019. – Vol. 48, N 2. – P. 455-463.
101. Global Birth Prevalence of Spina Bifida by Folic Acid Fortification Status: A Systematic Review and Meta-Analysis / C.A.M. Atta [et al.] // *Am J Public Health.* – 2016. – Vol. 106, N 1. – P. e24-e34.
102. Global prevalence of congenital anencephaly: a comprehensive systematic review and meta-analysis / N. Salari [et al.] // *Reprod Health.* – 2022. – Vol. 19, N 1. – P. 201.
103. Global, Regional, and National Burden and Trends of Down Syndrome From 1990 to 2019 / L. Chen [et al.] // *Front. Genet.* – 2022. – Vol. 13. – P. 908482.
104. Graaf, G. de. Estimation of the number of people with Down syndrome in Europe / G. de Graaf, F. Buckley, B.G. Skotko // *Eur J Hum Genet.* – 2021. – Vol. 29, N 3. – P. 402-410.
105. Guidelines for the management of neonates and infants with hypoplastic left heart syndrome: The European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC) Hypoplastic Left Heart Syndrome Guidelines Task Force / N. Alphonso [et al.] // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery.* – 2020. – Vol. 58, N 3. – P. 416-499.
106. Holt Oram syndrome: a registry-based study in Europe / I. Barisic [et al.] // *Orphanet*

J Rare Dis. – 2014. – Vol. 9, N 1. – P. 156.

107. Honein, M.A. Impact of Folic Acid Fortification of the US Food Supply on the Occurrence of Neural Tube Defects / M.A. Honein // JAMA. – 2001. – Vol. 285, N 23. – P. 2981.

108. Human malformations and related anomalies : Oxford monographs on medical genetics / ed. R.E. Stevenson. – Third edition. – Oxford ; New York : Oxford University Press, 2016. – 978 p.

109. Hume, H. Trends in timing of prenatal diagnosis and abortion for fetal chromosomal abnormalities / H. Hume, S.T. Chasen // American Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2015. – Vol. 213, N 4. – P. 545.e1-545.e4.

110. Hypospadias Prevalence and Trends in International Birth Defect Surveillance Systems, 1980–2010 / X. Yu [et al.] // European Urology. – 2019. – Vol. 76, N 4. – P. 482-490.

111. Increasing prevalence, time trend and seasonality of gastroschisis in São Paulo state, Brazil, 2005–2016 / M.G. Calderon [et al.] // Sci Rep. – 2019. – Vol. 9, N 1. – P. 14491.

112. Integrated ultrasound and biochemical screening for trisomy 21 using fetal nuchal translucency, absent fetal nasal bone, free β -hCG and PAPP-A at 11 to 14 weeks / S. Cicero [et al.] // Prenat. Diagn. – 2003. – Vol. 23, N 4. – P. 306-310.

113. International trends of Down syndrome 1993-2004: Births in relation to maternal age and terminations of pregnancies / G. Cocchi [et al.] // Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology. – 2010. – Vol. 88, N 6. – P. 474-479.

114. IPDTC Working Group. Prevalence at birth of cleft lip with or without cleft palate: data from the International Perinatal Database of Typical Oral Clefts (IPDTC) / IPDTC Working Group // Cleft Palate Craniofac J. – 2011. – Vol. 48, N 1. – P. 66-81.

115. Irvine, B. Report Summary - Congenital Anomalies in Canada 2013: A Perinatal Health Surveillance Report by the Public Health Agency of Canada's Canadian Perinatal Surveillance System / B. Irvine, W. Luo, J. León // Health Promot Chronic Dis Prev Can. – 2015. – Vol. 35, N 1. – P. 21-22.

116. ISUOG Practice Guidelines: invasive procedures for prenatal diagnosis: ISUOG Guidelines / T. Ghi [et al.] // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2016. – Vol. 48, N 2. – P. 256-

268.

117. Krstić, N. Current landscape of prenatal genetic screening and testing / N. Krstić, S.G. Običan // *Birth Defects Research*. – 2020. – Vol. 112, N 4. – P. 321-331.
118. Levy, B. Prenatal diagnosis by chromosomal microarray analysis / B. Levy, R. Wapner // *Fertility and Sterility*. – 2018. – Vol. 109, N 2. – P. 201-212.
119. Long term trends in prevalence of neural tube defects in Europe: population based study / B. Khoshnood [et al.] // *BMJ*. – 2015. – P. h5949.
120. Long-term trends and seasonality of omphalocele during 1996–2010 in China: a retrospective analysis based on the hospital-based birth defects surveillance system / X. Li [et al.] // *BMC Pregnancy Childbirth*. – 2015. – Vol. 15, N 1. – P. 102.
121. Luquetti, D.V. Microtia-anotia: A global review of prevalence rates / D.V. Luquetti, E. Leoncini, P. Mastroiacovo // *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology*. – 2011. – Vol. 91, N 9. – P. 813-822.
122. Meckel–Gruber Syndrome: a population-based study on prevalence, prenatal diagnosis, clinical features, and survival in Europe / I. Barisic [et al.] // *Eur J Hum Genet*. – 2015. – Vol. 23, N 6. – P. 746-752.
123. Modelled epidemiological data for selected congenital disorders in South Africa / H.L. Malherbe [et al.] // *J Community Genet*. – 2021. – Vol. 12, N 3. – P. 357-376.
124. Moore, K.L. The developing human: clinically oriented embryology. The developing human / K.L. Moore, T.V.N. Persaud, M.G. Torchia. – 10th edition. – Philadelphia, PA : Elsevier, 2016. – 524 p.
125. National birth prevalence, associated anomalies and mortality for gastroschisis in Sweden / C. Caldeman [et al.] // *Acta Paediatrica*. – 2021. – Vol. 110, N 9. – P. 2635-2640.
126. National estimates and race/ethnic-specific variation of selected birth defects in the United States, 1999–2001 / M.A. Canfield [et al.] // *Birth Defect Res A*. – 2006. – Vol. 76, N 11. – P. 747-756.
127. National population-based estimates for major birth defects, 2010–2014 / C.T. Mai [et al.] // *Birth Defects Research*. – 2019. – Vol. 111, N 18. – P. 1420-1435.
128. Non-invasive prenatal testing for aneuploidy and beyond: challenges of responsible

innovation in prenatal screening / on behalf of the European Society of Human Genetics (ESHG) and the American Society of Human Genetics (ASHG) [et al.] // *Eur J Hum Genet.* – 2015. – Vol. 23, N 11. – P. 1438-1450.

129. OEIS complex: Prevalence, clinical, and epidemiologic findings in a multicenter Mexican birth defects surveillance program / J. Arteaga-Vázquez [et al.] // *Birth Defects Research.* – 2019. – Vol. 111, N 11. – P. 666-671.

130. Oesophageal atresia / M. Van Lennep [et al.] // *Nat Rev Dis Primers.* – 2019. – Vol. 5, N 1. – P. 26.

131. Oesophageal atresia: prevalence, prenatal diagnosis and associated anomalies in 23 European regions / R.N. Pedersen [et al.] // *Arch Dis Child.* – 2012. – Vol. 97, N 3. – P. 227-232.

132. Omphalocele in Finland from 1993 to 2014: Trends, Prevalence, Mortality, and Associated Malformations—A Population-Based Study / A. Raitio [et al.] // *Eur J Pediatr Surg.* – 2021. – Vol. 31, N 02. – P. 172-176.

133. Omphalocele: national current birth prevalence and survival / A. Fogelström [et al.] // *Pediatr Surg Int.* – 2021. – Vol. 37, N 11. – P. 1515-1520.

134. Outcome after prenatal diagnosis of congenital anomalies of the kidney and urinary tract / S. Nef [et al.] // *Eur J Pediatr.* – 2016. – Vol. 175, N 5. – P. 667-676.

135. Overview on neural tube defects: From development to physical characteristics / L. Avagliano [et al.] // *Birth Defects Research.* – 2019. – Vol. 111, N 19. – P. 1455-1467.

136. Paaske, E.B. Epidemiology of orofacial clefts in a Danish county over 35 years – Before and after implementation of a prenatal screening programme for congenital anomalies / E.B. Paaske, E. Garne // *European Journal of Medical Genetics.* – 2018. – Vol. 61, N 9. – P. 489-492.

137. Paper 4: EUROCAT statistical monitoring: identification and investigation of ten year trends of congenital anomalies in Europe / M. Loane [et al.] // *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* – 2011. – Vol. 91 Suppl 1. – P. S31-43.

138. Phenotypic Heterogeneity of Genomic Disorders and Rare Copy-Number Variants / S. Girirajan [et al.] // *N Engl J Med.* – 2012. – Vol. 367, N 14. – P. 1321-1331.

139. Phocomelia: A worldwide descriptive epidemiologic study in a large series of cases

from the International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research, and overview of the literature / E. Bermejo-Sánchez [et al.] // *Am. J. Med. Genet.* – 2011. – Vol. 157, N 4. – P. 305-320.

140. Population-based birth defects data in the United States, 2008 to 2012: Presentation of state-specific data and descriptive brief on variability of prevalence: Population-based Birth Defects Data / C.T. Mai [et al.] // *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology.* – 2015. – Vol. 103, N 11. – P. 972-993.

141. Population-based birth defects data in the United States, 2011–2015: A focus on eye and ear defects / E.B. Stallings [et al.] // *Birth Defects Research.* – 2018. – Vol. 110, N 19. – P. 1478-1486.

142. Population-based birth defects data in the United States, 2012–2016: A focus on abdominal wall defects / E.B. Stallings [et al.] // *Birth Defects Research.* – 2019. – Vol. 111, N 18. – P. 1436-1447.

143. Practice Bulletin No. 162: Prenatal Diagnostic Testing for Genetic Disorders // *Obstetrics & Gynecology.* – 2016. – Vol. 127, N 5. – P. e108-e122.

144. Practice Bulletin No. 163 Summary: Screening for Fetal Aneuploidy // *Obstetrics & Gynecology.* – 2016. – Vol. 127, N 5. – P. 979-981.

145. Practice Bulletin No. 187: Neural Tube Defects // *Obstetrics & Gynecology.* – 2017. – Vol. 130, N 6. – P. e279-e290.

146. Pregnancy outcomes of fetuses with congenital heart disease after a prenatal diagnosis with chromosome microarray / Z. Zhang [et al.] // *Prenatal Diagnosis.* – 2022. – Vol. 42, N 1. – P. 79-86.

147. Prenatal detection of chromosomal abnormalities and copy number variants in fetuses with ventriculomegaly / Q. Chang [et al.] // *European Journal of Paediatric Neurology.* – 2020. – Vol. 25. – P. 106-112.

148. Prenatal detection of congenital anomalies and related factors in Argentina / M.P. Bidondo [et al.] // *J Community Genet.* – 2020. – Vol. 11, N 3. – P. 313-320.

149. Prenatal detection of rare chromosomal autosomal abnormalities in Europe / N. Baena [et al.] // *Am. J. Med. Genet.* – 2003. – Vol. 118A, N 4. – P. 319-327.

150. Prenatal detection of transposition of the great arteries reduces mortality and

morbidity / C.L. Van Velzen [et al.] // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2015. – Vol. 45, N 3. – P. 320-325.

151. Prenatal diagnosis of a 4.5-Mb deletion at chromosome 4q35.1q35.2: Case report and literature review / G. Xiao [et al.] // *Mol Cytogenet.* – 2021. – Vol. 14, N 1. – P. 53.

152. Prenatal Diagnosis of Central Nervous System Anomalies by High-Resolution Chromosomal Microarray Analysis / L. Sun [et al.] // *BioMed Research International.* – 2015. – Vol. 2015. – P. 1-9.

153. Prenatal diagnosis of transposition of the great arteries over a 20-year period: improved but imperfect / M.C. Escobar-Diaz [et al.] // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2015. – Vol. 45, N 6. – P. 678-682.

154. Prenatal SNP array testing in 1000 fetuses with ultrasound anomalies: causative, unexpected and susceptibility CNVs / M.I. Srebniak [et al.] // *Eur J Hum Genet.* – 2016. – Vol. 24, N 5. – P. 645-651.

155. Prenatal sonographic features can accurately determine parental origin in triploid pregnancies / M.A. Lugthart [et al.] // *Prenatal Diagnosis.* – 2020. – Vol. 40, N 6. – P. 705-714.

156. Prenatal sonographic findings in a cohort of foetuses with a confirmed 22q11.2 microdeletion at a single Chinese Tertiary Centre / X.-Y. Jing [et al.] // *Journal of Obstetrics and Gynaecology.* – 2022. – Vol. 42, N 7. – P. 2935-2940.

157. Prenatal ultrasound screening of congenital heart disease in an unselected national population: a 21-year experience / J. Marek [et al.] // *Heart.* – 2011. – Vol. 97, N 2. – P. 124-130.

158. Prevalence and mortality among children with anorectal malformation: A multi-country analysis / V. Kancharla [et al.] // *Birth Defects Research.* – 2023. – Vol. 115, N 3. – P. 390-404.

159. Prevalence and mortality in children with congenital diaphragmatic hernia: a multicountry study / M.D. Politis [et al.] // *Ann Epidemiol.* – 2021. – Vol. 56. – P. 61-69.e3.

160. Prevalence and risk factors for congenital diaphragmatic hernia: A global view / M. Paoletti [et al.] // *Journal of Pediatric Surgery.* – 2020. – Vol. 55, N 11. – P. 2297-2307.

161. Prevalence and Risk of Birth Defects Observed in a Prospective Cohort Study: The Hokkaido Study on Environment and Children's Health / T. Hanaoka [et al.] // *Journal of Epidemiology*. – 2018. – Vol. 28, N 3. – P. 125-132.
162. Prevalence and survival of patients with anorectal malformations: A population-based study / M. Cassina [et al.] // *Journal of Pediatric Surgery*. – 2019. – Vol. 54, N 10. – P. 1998-2003.
163. Prevalence and trend of isolated and complicated congenital hydrocephalus and preventive effect of folic acid in northern China, 2005–2015 / J. Liu [et al.] // *Metab Brain Dis*. – 2018. – Vol. 33, N 3. – P. 837-842.
164. Prevalence, characteristics, and survival of children with esophageal atresia: A 32-year population-based study including 1,417,724 consecutive newborns: Survival for Children with Esophageal Atresia / M. Cassina [et al.] // *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology*. – 2016. – Vol. 106, N 7. – P. 542-548.
165. Prevalence, Mortality, and Spatial Distribution of Gastroschisis in Mexico / V.M. Salinas-Torres [et al.] // *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*. – 2018. – Vol. 31, N 3. – P. 232-237.
166. Prevalence of congenital heart defects in Europe, 2008–2015: A registry-based study / C. Mamasoula [et al.] // *Birth Defects Research*. – 2022. – P. bdr2.2117.
167. Prevalence of critical congenital heart defects and selected co-occurring congenital anomalies, 2014–2018: A U.S. population-based study / E.B. Stallings [et al.] // *Birth Defects Research*. – 2022. – Vol. 114, N 2. – P. 45-56.
168. Prevalence of esophageal atresia among 18 international birth defects surveillance programs / N. Nassar [et al.] // *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. – 2012. – Vol. 94, N 11. – P. 893-899.
169. Prevalence trends of selected major birth defects: A multi-state population-based retrospective study, United States, 1999 to 2007 / A.M. St Louis [et al.] // *Birth Defects Res*. – 2017. – Vol. 109, N 18. – P. 1442-1450.
170. Prevalence, types, and malformations in congenital anomalies of the kidney and urinary tract in newborns: a retrospective hospital-based study / Z. Li [et al.] // *Ital J Pediatr*. – 2019. – Vol. 45, N 1. – P. 50.

171. Prevention of Neural Tube Defects: A Cross-Sectional Study of the Uptake of Folic Acid Supplementation in Nearly Half a Million Women / J.P. Bestwick [et al.] // PLoS ONE. – 2014. – Vol. 9, N 2. – P. e89354.
172. Prevention of Neural Tube Defects in Europe: A Public Health Failure / J.K. Morris [et al.] // Front. Pediatr. – 2021. – Vol. 9. – P. 647038.
173. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. MRC Vitamin Study Research Group // Lancet. – 1991. – Vol. 338, N 8760. – P. 131-137.
174. Rare chromosome abnormalities, prevalence and prenatal diagnosis rates from population-based congenital anomaly registers in Europe / D. Wellesley [et al.] // Eur J Hum Genet. – 2012. – Vol. 20, N 5. – P. 521-526.
175. Redes internacionais de colaboração para a vigilância das anomalias congêntas: uma revisão narrativa / A.C. Cardoso-dos-Santos [и др.] // Epidemiologia e Serviços de Saúde. – 2020. – T. 29, № 4.
176. Register Based Study of Bladder Exstrophy-Epispadias Complex: Prevalence, Associated Anomalies, Prenatal Diagnosis and Survival / D. Jayachandran [et al.] // Journal of Urology. – 2011. – Vol. 186, N 5. – P. 2056-2061.
177. Scott Adzick, N. Fetal surgery for spina bifida: Past, present, future / N. Scott Adzick // Seminars in Pediatric Surgery. – 2013. – Vol. 22, N 1. – P. 10-17.
178. Selected birth defects data from population-based birth defects surveillance programs in the United States, 2006 to 2010: featuring trisomy conditions / C.T. Mai [et al.] // Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. – 2013. – Vol. 97, N 11. – P. 709-725.
179. Singh, K. Anterior Abdominal Wall Defects, Diaphragmatic Hernia, and Other Major Congenital Malformations of the Musculoskeletal System in Barbados, 1993–2012 / K. Singh, A. Kumar // J Pediatr Genet. – 2017. – Vol. 06, N 02. – P. 092-097.
180. Sirenomelia: An epidemiologic study in a large dataset from the International Clearinghouse of Birth Defects Surveillance and Research, and literature review / I.M. Orioli [et al.] // Am. J. Med. Genet. – 2011. – Vol. 157, N 4. – P. 358-373.
181. Sixty-third World Health Assembly. Birth defects / Sixty-third World Health Assembly. – 2010.

182. Sparks, T.N. How should costs and cost-effectiveness be considered in prenatal genetic testing? / T.N. Sparks, A.B. Caughey // *Seminars in Perinatology*. – 2018. – Vol. 42, N 5. – P. 275-282.
183. Springer, A. Worldwide prevalence of hypospadias / A. Springer, M. Van Den Heijkant, S. Baumann // *Journal of Pediatric Urology*. – 2016. – Vol. 12, N 3. – P. 152.e1-152.e7.
184. Stillbirths: rates, risk factors, and acceleration towards 2030 / J.E. Lawn [et al.] // *Lancet*. – 2016. – Vol. 387, N 10018. – P. 587-603.
185. Stoll, C. Associated anomalies in cases with agenesis of the corpus callosum / C. Stoll, B. Dott, M. Roth // *Am J Med Genet*. – 2019. – Vol. 179, N 10. – P. 2101-2111.
186. Study on the prevalence and neonatal lethality in patients with selected congenital anomalies as per the data of the National Registry of Congenital Anomalies of Argentina / Bidondo MP [et al.] // *Arch Argent Pediat*. – 2015. – Vol. 113, N 04. – P. 295-302.
187. Systematic Review and Meta-Analysis of the Birth Prevalence of Orofacial Clefts in Low- and Middle-Income Countries / A. Kadir [et al.] // *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*. – 2017. – Vol. 54, N 5. – P. 571-581.
188. The association between race/ethnicity and major birth defects in the United States, 1999-2007 / M.A. Canfield [et al.] // *Am J Public Health*. – 2014. – Vol. 104, N 9. – P. e14-23.
189. The clinical utility of microarray technologies applied to prenatal cytogenetics in the presence of a normal conventional karyotype: a review of the literature / J.L.A. Callaway [et al.] // *Prenat Diagn*. – 2013. – Vol. 33, N 12. – P. 1119-1123.
190. The prevalence of hypospadias in newborn males in Hangzhou, China from 2011 to 2020: A cross-sectional population-based study / Y. Chen [et al.] // *Journal of Pediatric Urology*. – 2023. – P. S147751312300236X.
191. Time trends in the prevalence and epidemiological characteristics of neural tube defects in Liaoning Province, China, 2006-2015: A population-based study / T.-N. Zhang [et al.] // *Oncotarget*. – 2017. – Vol. 8, N 10. – P. 17092-17104.
192. Trends, correlates, and survival of infants with congenital diaphragmatic hernia and its subtypes / R. Ramakrishnan [et al.] // *Birth Defects Research*. – 2018. – Vol. 110,

N 14. – P. 1107-1117.

193. Trends in resource use and effectiveness of ultrasound detection of fetal structural anomalies in France: a multiple registry-based study / C. Ferrier [et al.] // *BMJ Open*. – 2019. – Vol. 9, N 2. – P. e025482.

194. Trends in the postfortification prevalence of spina bifida and anencephaly in the United States / S.L. Boulet [et al.] // *Birth Defect Res A*. – 2008. – Vol. 82, N 7. – P. 527-532.

195. Trends in the prevalence, prenatal diagnosis, and outcomes of births with chromosomal abnormalities: a hospital-based study in Zhejiang Province, China during 2014–2020 / X. Chen [et al.] // *Orphanet J Rare Dis*. – 2022. – Vol. 17, N 1. – P. 446.

196. Twenty year survival of children born with congenital anomalies: a population-based study / P.W.G. Tennant [и др.] // *Lancet*. – 2010. – T. 375, № 9715. – С. 649-656.

197. Twenty-year trends in the prevalence of Down syndrome and other trisomies in Europe: impact of maternal age and prenatal screening / M. Loane [et al.] // *Eur J Hum Genet*. – 2013. – Vol. 21, N 1. – P. 27-33.

198. Updated national birth prevalence estimates for selected birth defects in the United States, 2004-2006 / S.E. Parker [et al.] // *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology*. – 2010. – Vol. 88, N 12. – P. 1008-1016.

199. Updated Strategies for Pulse Oximetry Screening for Critical Congenital Heart Disease / G.R. Martin [et al.] // *Pediatrics*. – 2020. – Vol. 146, N 1. – P. e20191650.

200. Use of prenatal chromosomal microarray: prospective cohort study and systematic review and meta-analysis: Prenatal CMA: cohort study and systematic review / S.C. Hillman [et al.] // *Ultrasound Obstet Gynecol*. – 2013. – Vol. 41, N 6. – P. 610-620.

201. Value of sharing and networking among birth defects surveillance programs: an ICBDSR perspective / E. Bermejo-Sánchez [et al.] // *J Community Genet*. – 2018. – Vol. 9, N 4. – P. 411-415.

202. Zika Virus and Birth Defects — Reviewing the Evidence for Causality / S.A. Rasmussen [et al.] // *N Engl J Med*. – 2016. – Vol. 374, N 20. – P. 1981-1987.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Приложение 1. Форма извещения на ребенка с врожденными пороками развития

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Полное наименование и адрес учреждения _____

ИЗВЕЩЕНИЕ НА РЕБЕНКА С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ РАЗВИТИЯ

ФИО ребенка:	Место проживания матери во время беременности:		
	респ./край/обл.		
	авт. обл./округ		
	р-н		
	гор./пос./с./дер.		
Дата рождения:	1 скрининг: срок беременности	ВПП выявлен	Да/нет
Дата смерти:	Место прохождения		
ФИО матери:	2 скрининг: срок беременности	ВПП выявлен	Да/нет
	Место прохождения		
	На каком сроке выявлен ВПП		
	Место рождения ребенка:		
	Наименование учреждения:		
	респ./край/обл.		
	авт. обл./округ		
	р-н		
	гор./пос./с./дер.		
Гестационный срок _____			
Самопроизвольный аборт	_____	Индукцированный аборт	_____
Преждевременные роды	_____	Срочные роды	_____
Возраст матери	_____	Порядковый номер родов	_____
		Масса тела при рождении	_____
Состояние при рождении:	живорожденный ☐	мертворожденный	☐
Пол ребенка:	М ☐	Ж ☐	интерсекс ☐
		неизвестен	☐
Близнецовость:	да ☐	нет	☐
Выписан (переведен):	домой ☐	в больницу	☐
Выписан (переведен):	жив ☐	умер	☐
Направление на аутопсию:	да ☐	нет	☐
Описание врожденных пороков и аномалий развития (продолжение)			
Диагноз:		Код по МКБ	
Выявлен впервые	да ☐	нет	☐
Примечание: информация роддома о врожденном пороке (пороках) развития подтверждается:			
	да ☐	нет	☐

Подпись _____ (_____) дата "___" _____ 20__ г.

Приложение 2. Статистическая отчетность. Формы № 60 и № 32

Отраслевая статистическая отчетность. Форма №60 (Приказ Минздрава России №268)

Полное наименование учреждения:

Адрес:

Сведение о родившихся (ежемесячно)

Месяц	Год	Врач	
Параметры		Живорожденные	Мертворожденные
Пол	Всего		
	Мужской		
	Женский		
	Интерсекс		
	Неизвестен		
Близнецы	ММ		
	ДД		
	МД		
	Другое		
Возраст матери	-16		
	17-19		
	20-24		
	25-29		
	30-34		
	35-39		
	40-44		
	45 и выше		
Порядковый номер родов	1		
	2		
	3		
	4		
	5		
	6		
	7		
	8		
	9		
	10 и более		
	Неизвестен		

Государственная статистическая отчетность форма №32 (Приказ Минздрава России №268)

Родовспоможение в стационаре (ежемесячно)

Принято родов

- Всего:
- Кроме того, поступило родившихся вне род. отд.
- Из числа родов:
 - нормальные:
 - многоплодные:

Распределение родившихся и умерших по массе тела при рождении:

Наименование показателей	№ строки	Масса тела при рождении									Из общего числа родившихся недоношенные
		500-999	1000-1499	1500-1999	2000-2499	2500-2999	3000-3499	3500-3999	4000-4499	4500 и выше	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Родилось живыми											
Из них умерло – всего											
В т.ч. 0-6 суток											
Родилось мертвыми											

Главный врач

Приложение 3. Клинические случаи редких ХА в Московской области с 2011 по 2019 годы

№	Возраст	№ родов	Год рождения	Пол	Исход	ИПД	Диагностика после рождения	П/аб материал	Врожденные пороки развития (ВПР)	Генетический диагноз
1.	26	1	2017	М	м/а	ABX кариотипирование	-	-	Аntenатальная гибель в 18 недель. ТВП 4,9. Аплазия НК. ДМЖП	47,XY,+2
2.	34	2	2016	Ж	м/а	ABX кариотипирование	-	-	ОАС. ДМЖП. Эктродактилия кистей. Маркеры ХА	47,XX,+6
3.	46	2	2019	Ж	м/а	ABX кариотипирование	-	-	Микрогнатия. Расщелина неба? Водянка плода. Маркеры синдромальной патологии	47,XX,+9
4.	45	3	2014	Ж	м/а	-	-	Кариотипирование	Неразвивающаяся беременность	47,XX,+16
5.	35	2	2018	М	м/а	АЦ кариотипирование	-	-	ДМЖП. ДОС от ПЖ	47,XY,+16
6.	31	2	2017	М	м/а	ABX кариотипирование	-	-	Омфалоцеле. Маркеры ХА	47,XY,+16
7.	28	1	2019	М	м/а	-	-	Кариотипирование	Spina bifida . С-м Арнольда Киари. АВК. Маркеры синдромальной патологии	47,XY,+16
8.	31	2	2011	Ж	м/а	ABX кариотипирование	-	-	н/д	47,XX,+16
9.	33	2	2013	М	м/а	ABX кариотипирование	-	-	Расщелина лица. ДМЖП. Маркеры ХА	47,XY,+20
10.	42	2	2014	Ж	м/а	ABX кариотипирование	-	-	ЗВРП ассиметричная форма	47,XX,+22
11.	35	3	2017	М	м/а	АЦ кариотипирование	-	-	Маркеры ХА. ДМЖП	47,XY,+22
12.	33	2	2014	Ж	м/а	-	-	Кариотипирование	Неразвивающаяся беременность	47,XX,+22
13.	41	2	2016	Ж	м/а	ABX кариотипирование	-	-	Расщелина лица. ДМЖП. Маркеры ХА	47,XX,+22
14.	27	1	2014	Ж	ж/р	-	Кариотипирование	-	Транспозиция магистральных сосудов. ДМЖП. Гидронефроз почек	47,XX,+8[8]/46,XX[22]
15.	29	1	2016	Ж	м/а	ABX, КЦ кариотипирование	-	-	ДМЖП. Маркеры синдромальной патологии	47,XX, + 8[1] /46,XX [34]

16.	34	2	2018	Ж	ж/р	-	Карио- типирование	-	Тазовая дистопия, гипоплазия правой почки. Аномальная установка стоп, аномальное расположение пальцев кисти. Атрезия хоаны	mos47,XX,+9[6]/46,XX[94]
17.	28	1	2017	М	м/а	КЦ карио- типирование	-	-	Аномальный венозный возврат. Гипоспадия. Киста промежуточного паруса	mos47,XY,+22[10]/46,XY[1]
18.	39	2	2015	Ж	ж/р	АЦ FISH	-	-	ВПР по УЗИ во время беременности не обнаружено Нет данных о развитии ребенка	Мозаицизм по +22 хромосоме (7%)
19.	30	2	2016	М	м/а	АЦ ХМА	-	-	Маркеры ХА	dup1p31.1p13.2
20.	26	2	2018	н/д	м/а	ABX ХМА	-	-	Вентрикуломегалия. ДМЖП. Гипоплазия ЛА. Шейная складка 5 мм, гипоплазия НК	dup4
21.	31	1	2019	Ж	ж/р	АЦ ХМА	-	-	Аномалия Денди-Уокера, маркеры синдромальной патологии	dup4q28.3
22.	34	3	2016	н/д	м/а	АЦ карио- типирование	-	-	Аномальная установка стоп. Шейная лимфангиома. ДМЖП. Маркеры ХА	dup5p15.33p11.1
23.	29	1	2015	М	м/а	АЦ ХМА	-	-	Расщелина верхней губы, неба справа. Аномальная установка стоп. ДМЖП. Лицевые дизморфии	dup7p21p14.3
24.	32	2	2018	Ж	ж/р	АЦ ХМА	-	-	Аномальная установка стоп. Маркеры синдромальной патологии	dup7p21p22
25.	30	2	2018	М	м/а	ABX кариотип – норма ХМА – патология	-	-	ТВП 5,3 мм, гипоплазия НК, РЯЛП, гидроторакс, микрогнатия, анасарка	dup8p23.1
26.	31	1	2016	М	ж/р	-	Карио- типирование	-	н/д	46,XY,dup(9)(pter-q32::q12-qter)dn
27.	38	2	2013	М	м/а	ABX ХМА	-	-	Скелетная дисплазия. ОАС, ДМЖП. С-м Денди-Уокера. Аномалад Пьера-Робена. Анасарка	dup11q22q25
28.	22	1	2019	М	м/а	ABX ХМА	-	-	Омфалоцеле. Маркеры ХА	dup13q31.1q31.3
29.	34	2	2019	М	м/а	-	-	ХМА	Затылочное энцефалоцеле. Spina bifida. Эктопия сердца. Эвентерация органов брюшной полости	dup15q
30.	30	2	2019	М	м/а	АЦ ХМА	-	-	Атрезия двенадцатиперстной кишки. Многоводие	dup17q12
31.	35	2	2014	М	ж/р	ABX карио- типирование	-	-	ДМЖП. Маркеры ХА	46,XY,dup(18)(p11.21p.11.31)

32.	25	1	2013	Ж	ж/р	ABX карио-типирование	-	-	ВПС	dup20
33.	41	2	2011	М	м/р	ABX карио-типирование	-	-	Двусторонняя вентрикуломегалия. Аплазия червя мозжечка. ДМЖП. ЗВРП	69,XXY
34.	31	1	2019	Ж	м/а	-	-	Карио-типирование	Синдактилия кистей. Угрожаема по патологии почек. ЗВРП ассиметричная форма. Маркеры ХА	69,XXX
35.	25	1	2017	Ж	м/а	ABX карио-типирование	-	-	Двухсторонняя расщелина лица. ДМЖП. Синдактилия. Микрогнатия. Диссоциация размеров головы и туловища ЗВРП. Маркеры ХА	69,XXX
36.	25	1	2013	М	м/а	ABX карио-типирование	-	-	Двухсторонняя расщелина лица. ДМЖП. Синдактилия. ЗВРП	69,XXY
37.	29	2	2013	Ж	м/а	-	-	Карио-типирование	Неразвивающаяся беременность. Молярная плацента	69,XXX
38.	30	2	2017	Ж	м/а	АЦ карио-типирование	-	-	Гидронефроз обеих почек. Угрожаема по вентрикуломегалии. Множественные маркеры синдромальной патологии. ЗВРП ассиметричная форма	69,XXX
39.	32	2	2016	Ж	м/а	-	-	Карио-типирование	Неразвивающаяся беременность 11-12. Маркеры Триплоидии	69,XXX
40.	30	2	2012	М	м/а	АЦ карио-типирование	-	-	ABK. Синдактилия. Микрогнатия. Маркеры ХА	69,XXY
41.	33	2	2017	Ж	м/а	ABX карио-типирование	-	-	Омфалоцеле малых размеров. Утолщение хориона	69,XXX
42.	30	2	2017	Ж	м/а	ABX карио-типирование	-	-	Тетрада Фалло. Синдактилия кистей. Микрогнатия. Маркеры синдромальной патологии. ЗВРП ассиметричная форма	69,XXX
43.	23	1	2017	М	м/а	ABX карио-типирование	-	-	Омфалоцеле. Маркеры ХА	69,XXY
44.	34	2	2014	М	м/а	ABX карио-типирование	-	-	КЗЧЯ. Синдактилия. ЗВРП. Маркеры триплоидии	69,XXY
45.	28	2	2018	Ж	м/а	ABX карио-типирование	-	-	ДМЖП, АВК? Гипоплазия ЛА. Синдактилия на кистях. Маркеры ХА	69,XXX
46.	42	3	2015	Ж	м/а	ABX карио-типирование	-	-	ДМЖП. Диспропорция размеров головы и туловища. КЗЧЯ. Синдактилия. Маркеры триплоидии	69,XXX

47.	32	2	2015	М	м/а	ABX карио- типирование	-	-	ДМЖП. Синдактилия. Микрогнатия. Диссоциация размеров головы и туловища. Маркеры триплоидии	69,XXY
48.	35	3	2018	Ж	м/а	ABX карио- типирование	-	-	Диссоциация размеров головы и туловища. КЗЧЯ. Синдактилия левой кисти	69,XXX
49.	27	1	2011	М	м/а	ABX карио- типирование	-	-	КЗЧЯ. Двухсторонняя расщелина лица. Синдактилия	69,XXY
50.	36	2	2017	Ж	м/а	АЦ карио- типирование	-	-	Синдактилия. Маркеры ХА. ЗВРП	69,XXX
51.	23	1	2014	М	м/а	ABX карио- типирование	-	-	КЗЧЯ. ЗВРП	69,XXY
52.	35	2	2016	Ж	м/а	ABX карио- типирование	-	-	КЗЧЯ. Маркеры триплоидии	69,XXX
53.	22	1	2012	М	м/а	АЦ карио- типирование	-	-	Голопрозэнцефалия. Spina bifida. Синдром Арнольда Киари. Аномальная установка стоп. Микрогнатия. Молярная плацента	69,XXY
54.	21	1	2012	Ж	м/а	ABX карио- типирование	-	-	ЗВРП ассиметричная форма. Маркеры триплоидии	69,XXX
55.	30	2	2019	М	м/а	ABX карио- типирование	-	-	Маркеры ХА: ТВП 3,9 мм, гипоплазия НК, реверс	69,XXY
56.	27	2	2018	Ж	м/а	ABX карио- типирование	-	-	Латеральная расщелина губы и неба. ДМЖП. Синдактилия. Микрогнатия. КЗЧЯ. Диссоциация размеров головы и туловища	69,XXX
57.	23	1	2014	Ж	м/а	АЦ карио- типирование	-	-	Spina bifida. Синдром Арнольда Киари. Молярная плацента	69,XXX
58.	25	1	2019	Ж	м/а	ABX карио- типирование	-	-	Диспропорция размеров головы и туловища. Микрогнатия. Расщелина лица. КЗЧЯ. Синдактилия кистей. ДМЖП	69,XXX
59.	31	2	2011	Ж	м/а	АЦ карио- типирование	-	-	МВПР. Лиссэнцефалия. СГЛОС. ДОС от ПЖ. ЗВРП	69,XXX
60.	36	3	2015	М	м/а	-	-	Карио- типирование	МВПР плода	69,XXY
61.	30	2	2012	М	м/а	-	-	Карио- типирование	ДМЖП. ЗВРП ассиметричная форма. Гипертерализм. Микрогнатия. Маркеры ХА	69,XXY
62.	30	2	2017	Ж	м/а	ABX карио- типирование	-	-	Омфалоцеле с выходом кишечника. ДМЖП. КЗЧЯ. Маркеры ХА (ТВП 6,2, гипоплазия НК)	69,XXX
63.	25	1	2014	Ж	м/а	-	-	Карио- типирование	Синдром Денди-Уокера. Омфалоцеле. Микрогнатия. Маркеры триплоидии	69,XXX

64.	29	1	2016	Ж	м/а	АЦ карио-типирование	-	-	с/в в 18 нед. ДМЖП. Угрожаема по Денди-Уокера. Патология плаценты. ЗВРП	69,XXX
65.	25	1	2011	М	м/а	ABX карио-типирование	-	-	Расщелина губы. КЗЧЯ. Синдактилия кистей. ЗВРП ассиметричная форма	69,XXУ
66.	35	3	2016	Ж	м/а	ABX карио-типирование	-	-	ДМЖП. Маркеры триплоидии	69,XXX
67.	27	2	2018	М	м/а	ABX карио-типирование	-	-	Маркеры ХА	69,XXУ
68.	27	1	2017	Ж	м/а	ABX карио-типирование	-	-	Микрогнатия. Синдактилия. ЗВРП ассиметричная форма. Маркеры триплоидии	69,XXX
69.	36	3	2014	Ж	м/а	-	-	Карио-типирование	Голопроэнцефалия. Расщелина лица. Синдактилия	69,XXX
70.	25	1	2017	Ж	м/а	ABX карио-типирование	-	-	ОАС, ДМЖП. Синдактилия кистей. ЗВРП ассиметричная. Маркеры ХА	69,XXX
71.	28	2	2012	Ж	м/а	АЦ карио-типирование	-	-	Аномалия Денди-Уокера. Маркеры триплоидии	69,XXX
72.	30	2	2015	М	м/а	ABX карио-типирование	-	-	Латеральная расщелина лица. ДМЖП. ДОС от ПЖ. КЗЧЯ. Микрогнатия. Камптодактилия.	69,XXX
73.	27	1	2016	Ж	м/а	ABX карио-типирование	-	-	Латеральная расщелина лица. ДМЖП, ДОС от ПЖ. КЗЧЯ. Микрогнатия. Камптодактилия. Диссоциация размеров головы и туловища	69,XXX
74.	29	1	2011	Ж	м/а	ABX карио-типирование	-	-	КЗЧЯ. ЗВРП	69,XXX
75.	29	1	2015	Ж	м/а	ABX карио-типирование	-	-	КЗЧЯ, микрогнатия, синдактилия. ДМЖП	69,XXX
76.	26	1	2013	Ж	м/а	ABX карио-типирование	-	-	Двухсторонняя вентрикуломегалия. Дифарагмальная грыжа. ДМЖП. Микрогнатия. Синдактилия. ЗВРП ассиметричная форма	69,XXX
77.	43	3	2013	Ж	м/а	ABX карио-типирование	-	-	Диссоциация размеров головы и туловища. Микрогнатия. ДМЖП. Маркеры триплоидии	69,XXX
78.	37	3	2017	Ж	м/а	ABX карио-типирование	-	-	Синдактилия. Микрогнатия. Нельзя исключить аномалию взаимоотношения почек. Маркеры ХА. ЗВРП ассиметричный тип	69,XXX
79.	34	2	2018	Ж	м/а	ABX карио-типирование	-	-	Расщелина лица. КЗЧЯ. ЗВРП. Диссорция размеров головы и туловища. Флексорное положение туловища	69,XXX

80.	22	1	2011	Ж	м/а	ABX карио-типирование	-	-	Молярная плацента. Омфалоцеле. Клинодактилия пальцев. Агенезия венозного протока	69,XXX
81.	33	2	2011	М	м/а	ABX карио-типирование	-	-	ДМЖП. Клинодактилия. Маркеры ХА	69,XXУ
82.	29	2	2014	М	м/а	АЦ карио-типирование	-	-	ЗВРП ассиметричная форма. Диссоциация размеров головы и туловища. Микрогнатия. Кардиомегалия	69,XXУ
83.	40	2	2014	М	м/а	-	-	Карио-типирование	Аномалия Денди-Уокера. ДМЖП. Кардиомегалия. Диссоциация размеров головы и туловища. Ангидрамнион	69,XXУ
84.	26	1	2014	Ж	м/а	-	-	Карио-типирование	Аномалия Денди-Уокера. Синдактилия. Маркеры триплоидии	69,XXX
85.	35	2	2016	Ж	м/а	ABX карио-типирование	-	-	Тетрада Фалло. Отсутствие клапанов аорты. Гидроторакс. Асцит. Маркеры ХА	69,XXX
86.	24	1	2014	Ж	м/а	ABX карио-типирование	-	-	Маркеры ХА	69,XXX
87.	24	1	2013	Ж	м/а	ABX карио-типирование	-	-	Маркеры триплоидии	69,XXX
88.	30	2	2019	М	м/а	АЦ ХМА	-	-	Аномалия Денди-Уокера. ДМЖП. Микрогнатия. Гипертелоризм. Маркеры ХА. Маловодие	69,XXУ
89.	29	2	2012	Ж	м/а	АЦ карио-типирование	-	-	ABK, OAC. Синдактилия. ЗВРП II ст. Маркеры ХА	69,XXX
90.	35	2	2017	Ж	м/а	ABX карио-типирование	-	-	КЗЧЯ. Угрожаема по вентрикуломегалии	69,XXX
91.	23	1	2016	Ж	м/а	ABX карио-типирование	-	-	Spina bifida в пояснично-крестцовом отделе. С-м Арнольда-Киари. Омфалоцеле. ДМЖП. Водянка. Маркеры синдромальной патологии	69,XXX
92.	33	2	2018	Ж	м/а	ABX карио-типирование	-	-	КЗЧЯ. Диспропорция размеров головы и туловища. Флексорное положение плода. Гиперэхогенный фокус в левом желудочке	69,XXX
93.	23	1	2014	Ж	м/а	АЦ карио-типирование	-	-	ДМЖП. ДМПП. ЗВРП	69,XXX
94.	32	2	2011	М	м/а	ABX карио-типирование	-	-	Рахисиз в крестцово-копчиковом отделе позвоночника. Дисплазия почек. Микрогнатия	69,XXУ
95.	34	1	2014	М	м/а	ABX карио-типирование	-	-	н/д	69,XXУ

96.	28	2	2014	Ж	м/а	-	-	Карио-типирование	ДОС от ПЖ. Атрезия митрального клапана. Синдактилия. ЗВРП ассиметричная форма	69,XXX
97.	31	2	2014	М	м/а	ABX карио-типирование	-	-	КЗЧЯ. ЗВРП	69,XXY
98.	32	2	2012	Ж	м/а	АЦ карио-типирование	-	-	ДМЖП. Диспропорция размеров головы и туловища. Микрогнатия. Вентрикуломегалия. Маркеры триплоидии	69,XXX
99.	33	2	2017	Ж	м/а	АЦ карио-типирование	-	-	ДМЖП. Синдактидия. Микрогнатия. Угрожаем по Денди Уокеру. ЗВРП асимметричная. Многоводие. Маркеры ХА	69,XXX
100.	28	2	2011	Ж	м/а	ABX карио-типирование	-	-	ДМЖП. КЗЧЯ. Маркеры ХА	69,XXX
101.	31	2	2017	Ж	м/а	ABX карио-типирование	-	-	Двухсторонняя вентрикуломегалия. Микрогнатия. Маловодие. Маркеры ХА	69,XXX
102.	32	2	2014	Ж	м/а	-	-	Карио-типирование	Spina bifida. Омфалоцеле. Кардиомегалия. ДМЖП. Синдактилия. Маркеры триплоидии	69,XXX
103.	30	2	2011	М	м/а	-	-	Карио-типирование	Кардиомегалия. ЗВРП ассиметричная форма. УЗ маркеры ХА	69,XXY
104.	19	1	2012	М	м/а	ABX карио-типирование	-	-	Расщелина лица. КЗЧЯ. Микронатия. Маркеры триплоидии	69,XXY
105.	30	2	2019	Ж	м/а	ABX карио-типирование	-	-	Синдактилия кистей. Микрогнатия. Маркеры ХА	69,XXX
106.	30	1	2013	М	м/а	ABX карио-типирование	-	-	ДМЖП. КЗЧЯ. ЗВРП ассиметричная форма. Маркеры ХА	69,XXY
107.	34	2	2013	М	м/а	ABX карио-типирование	-	-	Множественные маркеры триплоидии	69,XXY
108.	38	2	2012	М	м/а	ABX карио-типирование	-	-	Гипоплазия НК	69,XXY
109.	37	3	2012	Ж	м/а	ABX карио-типирование	-	-	Алобарная голопрозэнцефалия. ЗВРП. КЗЧЯ. Маркеры ХА	69,XXX
110.	35	2	2018	М	м/а	АЦ карио-типирование	-	-	Аntenатальная гибель плода в 18 нед. ДМЖП. ОАС. Вентрикуломегалия. Диссоциация размеров головы и туловища. Маркеры триплоидии	69,XXX
111.	34	2	2014	Ж	м/а	ABX карио-типирование	-	-	Синдактилия. КЗЧЯ. Маркеры ХА	69,XXX
112.	29	2	2015	М	м/а	ABX карио-типирование	-	-	Маркеры триплоидии	69,XXY

113.	29	2	2015	Ж	м/а	-	-	Карио-типирование	ОАС, ДМЖП. КЗЧЯ. Вентрикуломегалия. ЗВРП. Маркеры триплоидии	69,XXX
114.	21	1	2014	Ж	м/а	-	-	Карио-типирование	ДМЖП. Синдактилия. ЗВРП ассиметричная форма. Маркеры триплоидии	69,XXX
115.	29	1	2011	Ж	м/а	ABX карио-типирование	-	-	КЗЧЯ. ЗВРП	69,XXX
116.	37	2	2019	Ж	м/а	ABX карио-типирование	-	-	Неразвивающаяся беременность в 14 нед. ДМЖП. Угрожаема по тетраде Фалло. Маркеры ХА	69,XXX
117.	27	1	2014	Ж	м/а	ABX карио-типирование	-	-	ДМЖП. Атрезия митрального клапана. Синдактилия. ЗВРП. Маркеры триплоидии	69,XXX
118.	28	2	2012	М	м/а	ABX карио-типирование	-	-	ЗВРП ассиметричная форма. Синдактилия. Маркеры ХА	69,XXY
119.	31	2	2017	Ж	м/а	-	-	Карио-типирование	Неразвивающаяся беременность. Микрогнатия. Диссоциация размеров головы и туловища. КЗЧЯ. Кардиомегалия. Синдактилия на кистях	69,XXX
120.	23	1	2015	М	м/а	ABX карио-типирование	-	-	Отсутствие клапанов аорты. Водянка плода. Маркеры ХА	69,XXY
121.	32	2	2017	Ж	м/а	ABX карио-типирование	-	-	КЗЧЯ. Синдактилия кистей. Маркеры триплоидии	69,XXX
122.	27	2	2012	Ж	м/а	АЦ карио-типирование	-	-	Вентрикуломегалия. ДМЖП. ЗВРП ассиметричная форма. Маркеры ХА	69,XXX
123.	31	1	2011	Ж	м/а	-	-	Карио-типирование	ДМЖП, ОАС. Синдактилия. КЗЧЯ	69,XXX
124.	35	2	2012	М	м/а	ABX карио-типирование	-	-	КЗЧЯ. Маркеры триплоидии	69,XXY
125.	28	2	2013	М	м/а	-	-	Карио-типирование	Неразвивающаяся беременность. Spina bifida пояснично-крестцового отдела	69,XXY
126.	37	3	2017	М	м/а	АЦ карио-типирование	-	-	Маркеры ХА	69,XXY
127.	32	2	2015	Ж	м/а	ABX карио-типирование	-	-	Маркеры триплоидии	69,XXX
128.	38	3	2011	М	м/а	ABX карио-типирование	-	-	н/д	69,XXY
129.	40	3	2016	Ж	м/а	-	-	Карио-типирование	Межполушарная голопроэнцефалия. Арахноидальная киста. ОАС, ДМЖП. Синдактилия. ЗВРП ассиметричная форма. Маркеры ХА. Маловодие	69,XXX

130.	29	2	2015	Ж	м/а	АЦ карио-типирование	-	-	Омфалоцеле с выходом кишечника. ДМЖП, ДМПП, патология аорты. Маркеры ХА	69,XXX
131.	22	1	2015	Ж	м/а	-	-	Карио-типирование	Голопрозэнцефалия. ДМЖП. Синдактилия. ЗВРП ассиметричная форма. Маркеры триплоидии	69,XXX
132.	23	1	2017	Ж	м/а	АВХ карио-типирование	-	-	ЗВРП ассиметричный тип. Угрожаема по вентрикуломегалии. Маркеры синдромальной патологии	69,XXX
133.	29	1	2013	Ж	м/а	-	-	Карио-типирование	Алобарная голопрозэнцефалия. Аномалия Денди-Уокера. ДМЖП. S-образная почка. ЗВРП ассиметричная форма. Маркеры триплоидии	69,XXX
134.	28	1	2015	Ж	м/а	-	-	Карио-типирование	Неразвивающаяся беременность. Водянка	69,XXX
135.	35	2	2015	Ж	м/а	АВХ карио-типирование	-	-	ЗВРП ассиметричная форма. ДМЖП. Маркеры триплоидии	69,XXX
136.	26	2	2014	Ж	м/а	АЦ карио-типирование	-	-	ДМЖП. Кардиомегалия. Синдактилия. Микрогнатия. Диссоциация размеров головы и туловища. Маркеры триплоидии	69,XXX
137.	27	2	2016	М	м/а	-	-	Карио-типирование	Аномалия Денди-Уокера. Двухсторонняя расщелина лица. Кардиомегалия. Пилонидальная киста. Молярный хорион. ОАГА - неразвивающаяся с ХХУ	69,XXУ
138.	33	2	2011	Ж	м/а	АВХ карио-типирование	-	-	МВПР	69,XXX
139.	25	1	2019	М	м/а	АВХ карио-типирование	-	-	КЗЧЯ. Диссоциация размеров головы и туловища. Кардиомегалия	69,XXУ
140.	30	2	2011	М	м/а	АВХ карио-типирование	-	-	Гидронефроз обеих почек. Синдактилия пальцев. ДМЖП. Вентрикуломегалия. ЗВРП	69,XXУ
141.	28	1	2013	М	м/а	-	-	Карио-типирование	Синдактилия. ДМЖП, ДМПП. ЗВРП ассиметричная форма. Маркеры триплоидии	69,XXУ
142.	32	2	2017	Ж	м/а	АВХ карио-типирование	-	-	Омфалоцеле. КЗЧЯ. Маркеры ХА	69,XXX
143.	22	1	2012	Ж	м/а	АЦ карио-типирование	-	-	ЗВРП ассиметричная форма. Маловодие	69,XXX
144.	26	1	2011	М	м/а	АВХ карио-типирование	-	-	Системная скелетная дисплазия. Маркеры ХА	69,XXУ
145.	27	1	2012	Ж	м/а	АВХ карио-типирование	-	-	КЗЧЯ. ЗВРП. ДМЖП. Синдактилия. Маркеры триплоидии	69,XXX

146.	23	1	2013	Ж	м/а	АЦ карио-типирование	-	-	ЗВРП ассиметричная форма. КСС. КЗЧЯ. Микрогнатия. Кардиомегалия	69,XXX
147.	28	1	2013	Ж	м/а	АВХ карио-типирование	-	-	Маркеры ХА	69,XXX
148.	25	1	2013	М	м/а	АЦ карио-типирование	-	-	Вентрикуломегалия. ДМЖП. Гипоплазия мозжечка. ЗВРП ассиметричная форма. Маркеры триплоидии	69,XXУ
149.	27	2	2013	М	м/а	АВХ карио-типирование	-	-	ДМЖП. ОАС. Синдром Денди-Уокера. Микрогнатия. Синдактилия. ЗВРП	69,XXУ
150.	34	3	2013	Ж	м/а	-	-	Карио-типирование	Неразвивающаяся беременность	69,XXX
151.	35	2	2015	Ж	м/а	-	-	Карио-типирование	Неразвивающаяся беременность. Аномалия Денди-Уокера. Синдактилия. Диссоциация размеров головы и туловища	69,XXX
152.	24	1	2012	Ж	м/а	АВХ карио-типирование	-	-	АВК. Правая дуга аорты. Кардиомегалия. КЗЧЯ. Маркеры ХА	92,XXXУ
153.	38	3	2016	Ж	м/а	АВХ карио-типирование	-	-	Анасарка. Кардиомегалия. Маркеры ХА	92,XXXX
154.	28	1	2016	Ж	м/а	АВХ карио-типирование	-	-	КЗЧЯ. Аномальная установка стоп. Синдактилия. Микрогнатия. Маркеры триплоидии. ЗВРП ассиметричная форма	mos 71% триплоидия, 29% норма
155.	31	2	2011	М	м/а	АЦ карио-типирование	-	-	ДМЖП. Маркеры ХА	триплоидный кариотип с робертсоновской транслокацией между хромосомами 13 и 14
156.	35	3	2013	Ж	ж/р	-	Карио-типирование	-	Расщелина верхней губы слева, полная расщелина твердого и мягкого неба, правосторонний экзофтальм, пороки головного мозга и глаза	46,XX,del(4)(p13) (с-м Вольфа-Хиршхорна)
157.	35	2	2013	Ж	м/а	АЦ карио-типирование	-	-	ДМЖП. Полисиндактилия. Черты черепно-лицевых дизморфий	46,XX,del(4)(p13) (с-м Вольфа-Хиршхорна)
158.	36	2	2019	М	м/а	АЦ ХМА	-	-	Гипоплазия мозжечка. Правосторонняя вентрикуломегалия. Стеноз клапана аорты. Деформация стоп. Гипоплазия тимуса	del5p (с-м кошачьего крика)
159.	30	2	2012	Ж	м/а	АЦ ХМА	-	-	ДМЖП. ДМПШ. Микрогнатия. Синдактилия. ЗРП	del5p (с-м кошачьего крика)
160.	33	1	2011	Ж	ж/р	-	Карио-типирование	-	ЗПМР	46,XX,del(5)(p10)

161.	24	1	2013	Ж	ж/р	-	Карио- типирование	-	МВПР	46,XX,del(5)(p13)
162.	33	2	2018	Ж	ж/р	-	Карио- типирование	-	н/д	46,XX,del(5)(p14)dn
163.	28	1	2015	М	ж/р	-	Карио- типирование	-	МВПР	46,XY,del(5)(p14)
164.	25	1	2015	Ж	ж/р	-	Карио- типирование	-	ВПС, МАР	46,XX,del(5)(p14.1)dn
165.	25	1	2016	М	ж/р	-	Карио- типирование	-	МВПР	46,XX,del(5)(p15.1)
166.	31	1	2019	н/д	м/а	АВХ кариотип – норма АЦ ХМА – патология	-	-	ДМЖП. Маркеры синдромальной патологии: шейная складка 6 мм, микрогнатия, брахицефалия	del1q32.1
167.	28	1	2014	М	ж/р	-	Карио- типирование	-	МВПР	46,XY,del(1)(q22q25)
168.	40	2	2019	М	м/а	АВХ ХМА	-	-	ТВП 5 мм	del1q21.1
169.	30	2	2016	М	ж/р	-	н/д	-	Киста кармана Блейка	46,XY,del(1)(q42)dn
170.	23	1	2019	Ж	ж/р	-	Карио- типирование	-	ВПС	46,XX,del(3)(p13p21)
171.	33	3	2015	Ж	ж/р	-	Карио- типирование	-	Микрогнатия, расщелина мягкого неба	46,XX,del(4)(q31)
172.	31	2	2017	М	ж/р	-	Карио- типирование	-	СГЛОС	46,XY,del(6)(q22.2q23)dn
173.	24	1	2019	Ж	ж/р	-	Карио- типирование	-	ДМЖП, ДМПП. Расширение легочной артерии. Расщелина твердого и мягкого неба. Атрезия слезного протока	46,XX,del(6)(p23)
174.	29	1	2013	М	ж/р	-	Карио- типирование	-	Микрофтальм	46,XY,del(7)(p15p21.3)
175.	33	2	2016	Ж	ж/р	-	Карио- типирование	-	н/д	46,XX,del(8)(p21)dn

176.	25	1	2014	Ж	м/а	АЦ кариотип- норма АЦ ХМА – патология	-	-	Омфалоцеле	del9p11
177.	28	2	2018	М	м/а	АВХ кариотип – норма АЦ ХМА – патология	-	-	Брахицефалия. Микрогнатия. Множественные гиперэхогенные включения в миокарде. Тимус не визуализируется. Нельзя исключить расщелину неба	del9q34
178.	24	1	2016	М	ж/р	-	Карио-типирование	-	ВПС, МАР	46,XY,del(9)(p21)
179.	36	1	2019	н/д	м/а	АЦ ХМА	-	-	АВК. Атрезия ануса	del10p12.2p12.1, неизвестная клиническая значимость
180.	32	2	2017	н/д	м/р	АЦ ХМА	-	-	Аномальная установка стоп. У матери аналогичная микроделеция	del10q22.3q23.2
181.	36	2	2019	н/д	м/а	АЦ ХМА	-	-	ДОС от ПЖ. Кардиомегалия. ЗВРП	del11q23.3 (с-м Якобсена)
182.	28	2	2012	Ж	ж/р	-	Карио-типирование	-	ВІР, ЗІМР	46,XX,del(11)(q23)
183.	24	1	2016	М	ж/р	-	Карио-типирование	-	МАР	46,XY,del(13)(q14q22)
184.	25	1	2017	Ж	м/а	АВХ ХМА	-	-	Тетрада Фалло. Микрогнатия. ЗВРП	del14q32
185.	30	2	2012	М	ж/р	-	Карио-типирование	-	МАР	46,XY,del(14)(q13q22)
186.	27	3	2017	н/д	м/а	-	-	ХМА	СГЛОС. Расщелина губы и неба слева	del15q (синдром Прадера-Вилли/Ангельмана)
187.	31	1	2018	н/д	м/а	АЦ ХМА	-	-	Двусторонняя вентрикуломегалия. Дисгенезия мозолистого тела. Макроцефалия	del15q (синдром Прадера-Вилли/Ангельмана)
188.	26	1	2018	Ж	ж/р	-	Карио-типирование	-	Микроцефалия. ЗВРП	mos,46,XX,del(15)(q26)[5 4]/46,XX,r(15)(p11q26)
189.	23	1	2016	Ж	ж/р	АЦ карио-типирование	-	-	Полидактилия	del17p
190.	18	1	2012	Ж	ж/р	-	Карио-типирование	-	ВІР	46,XX,del(17)(p11.2p11.2)

191.	39	2	2012	М	ж/р	АЦ кариотип – норма	ХМА	-	ВПП	del18p11.2dn
192.	33	2	2013	М	ж/р	-	Карио-типирование	-	ОАС	46,XY,del(18)(p11.2)dn
193.	28	1	2019	М	м/а	АЦ ХМА	-	-	Расщелина лица. Мультикистозная дисплазия правой почки. Маркеры синдромальной патологии	del21q22
194.	35	1	2019	М	м/а	АЦ ХМА	-	-	ДМЖП. Патология дуги аорты. Маркеры синдромальной патологии	del22q (с-м Фелан-МакДермид)
195.	35	2	2019	Ж	м/а	АЦ ХМА	-	-	Агенезия мозолистого тела. Лицевые дизморфии	delXp22.33p22.13
196.	30	2	2019	Ж	ж/р	-	Карио-типирование	-	ВПС	С-м Ди Джорджи
197.	23	1	2019	М	ж/р	-	Карио-типирование	-	ВПС	С-м Ди Джорджи
198.	24	1	2015	М	м/а	ABX карио-типирование	-	-	Омфалоцеле, тетрада Фалло	С-м Ди Джорджи
199.	23	1	2019	Ж	ж/р	-	Карио-типирование	-	Атрезия ЛА	С-м Ди Джорджи
200.	36	2	2017	М	м/а	ABX ХМА	-	-	Шейная лимфангиома	С-м Ди Джорджи
201.	27	1	2016	Ж	ж/р	-	FISH	-	ВПС	С-м Ди Джорджи
202.	26	2	2016	М	ж/р	-	FISH	-	ВПС	С-м Ди Джорджи
203.	39	3	2019	Ж	м/а	АЦ карио-типирование	-	-	Правая дуга аорты с образованием сосудистого кольца. Аплазия тимуса. Маркеры синдромальной патологии	С-м Ди Джорджи
204.	25	1	2019	Ж	ж/р	-	Карио-типирование	-	ВПС	С-м Ди Джорджи
205.	40	1	2019	Ж	ж/р	-	Карио-типирование	-	ВПС, ЗВУР, МАР	С-м Ди Джорджи
206.	32	1	2016	Ж	ж/р	-	FISH	-	ВПС	с-м Ди Джорджи
207.	30	1	2014	Ж	ж/р	-	Карио-типирование	-	ВПС	С-м Ди Джорджи

208.	26	1	2013	Ж	ж/р	-	Карио- типирование	-	ВПС	С-м Ди Джорджи
209.	40	3	2015	н/д	м/а	АЦ карио- типирование	-	-	Тетрада Фалло	С-м Ди Джорджи
210.	27	1	2015	М	ж/р	ABX карио- типирование	FISH	-	ДМЖП, ДМПП. Полидактилия кистей. Гипоспадия	С-м Ди Джорджи
211.	33	1	2019	М	м/а	АЦ ХМА	-	-	Тетрада Фалло. Добавочная верхняя полая вена. Аплазия тимуса. Маркеры синдромальной патологии	С-м Ди Джорджи
212.	25	1	2015	М	ж/р	-	FISH	-	Тетрада Фалло	С-м Ди Джорджи
213.	24	1	2016	М	м/а	-	-	ХМА	ДМЖП, ДОС от ПЖ	С-м Ди Джорджи
214.	25	1	2019	Ж	ж/р	-	Карио- типирование	-	ВПС	С-м Ди Джорджи
215.	19	1	2013	М	м/р	АЦ кариотип – норма	-	ХМА	ОАС, гипоплазия аорты, перерыв дуги аорты, ДОС от ПЖ, ДМЖП, добавочная верхняя полая вена	С-м Ди Джорджи
216.	18	1	2015	Ж	ж/р	-	Карио- типирование	-	ВПС	С-м Ди Джорджи
217.	31	1	2019	М	м/а	АЦ карио- типирование	-	-	Правая дуга аорты. Кистозная дисплазия правой почки	С-м Ди Джорджи
218.	25	1	2015	М	ж/р	-	FISH	-	ВПС	С-м Ди Джорджи
219.	29	1	2017	М	ж/р	-	Карио- типирование	-	Агенезия правой почки. Кроссинг ветвей легочной артерии	С-м Ди Джорджи
220.	22	1	2019	Ж	ж/р	-	Карио- типирование	-	ВПС	С-м Ди Джорджи
221.	27	1	2014	Ж	м/а	ABX карио- типирование	-	-	Тетрада Фалло	С-м Ди Джорджи
222.	31	2	2019	Ж	ж/р	-	Карио- типирование	-	ВПС	С-м Ди Джорджи
223.	33	2	2016	Ж	ж/р	-	FISH	-	ВПС	С-м Ди Джорджи
224.	24	1	2015	Ж	ж/р	-	FISH	-	Тетрада Фалло	С-м Ди Джорджи

225.	30	2	2011	Ж	м/а	КЦ карио-типирование	-	-	АВК, перерыв дуги аорты, аплазия тимуса	С-м Ди Джорджи
226.	21	1	2015	М	ж/р	-	Карио-типирование	-	Тетрада Фалло	С-м Ди Джорджи
227.	28	1	2012	Ж	м/а	АЦ карио-типирование	-	-	Тетрада Фалло	С-м Ди Джорджи
228.	25	1	2013	Ж	м/а	АЦ карио-типирование	-	-	ОАС, ДМЖП. Патология тимуса	С-м Ди Джорджи
229.	32	2	2014	М	ж/р	-	Карио-типирование	-	СГЛОС. Пилонидальная киста. Микрогнатия. Умер на 22 сутки	46,XY,der(2) t(2;15)(p24 q14)pat
230.	27	2	2016	Ж	м/а	АЦ карио-типирование	-	-	Омфалоцеле малых размеров. Маркеры ХА. Мама – носитель перестройки	46,XX,der(4)t(3;4)(q25.1;p15.2)mat
231.	30	2	2017	М	м/а	АВХ карио-типирование	-	-	Мама – носитель сбалансированной транслокации	46,XY,der4t(4;10)
232.	28	1	2015	Ж	ж/р	-	Карио-типирование	-	МВПР	46,XX,der(4)t(4;15)(q21;q11),-15pat
233.	26	1	2014	М	м/а	АЦ карио-типирование	-	-	Омфалоцеле. Гидронефроз левой почки	46,XY,der(5;9)
234.	25	1	2014	М	м/а	-	-	Карио-типирование	ДМЖП, лимфангиома брюшной полости	46,XY,der(5;9)
235.	28	1	2019	М	ж/р	-	Карио-типирование	-	МВПР	47,XY,t(5;9)(q35;q31)pat,+der(9)t(5;9)(q35;q31)
236.	23	1	2014	М	м/а	АЦ карио-типирование	-	-	Носительство сбалансированной траслокации 3 на 8 у матери. ВПР нет	46,XY,der(8)t(3;8)
237.	31	2	2014	М	м/а	АВХ карио-типирование	-	-	КЗЧЯ. Вентрикуломегалия. ДМЖП. Маркеры ХА	47,XY,der(8)t(5;8)(q12;p22),+5
238.	29	2	2011	Ж	м/а	АВХ карио-типирование	-	-	Атрезия митрального клапана, ДОС от ПЖ, ДМЖП	несбалансированная транслокация 8;11
239.	18	1	2014	М	м/а	-	-	Карио-типирование	Омфалоцеле. Единственный желудочек сердца. Маркеры ХА	46,XY,der(9;15)
240.	22	1	2019	Ж	ж/р	-	Карио-типирование	-	МВПР	46,XX,der(13)t(8;13)(q22;q32)
241.	33	2	2019	М	ж/р	-	Карио-типирование	-	МАР, крипторхизм	45,XY,der(15)t(5;15)(p15.3 q12)
242.	31	2	2013	М	ж/р	-	Карио-типирование	-	Гипоплазия полового члена	47,XX,+der(22)t(11;22)(q23;q11.2)mat

243.	39	2	2019	Ж	ж/р	-	Карио-типирование	-	ВПС	47,XX,+der(22)t(11;22)(q23;q11.2)pat
244.	22	1	2016	Ж	ж/р	-	Карио-типирование	-	МВПР	47,XX,+der(22)t(11;22)(q23;q11.2)pat
245.	32	1	2016	Ж	ж/р	-	Карио-типирование	-		47,XX,+der(22)t(11;22)(q23;q11.2)
246.	33	1	2019	Ж	ж/р	-	Карио-типирование	-	МАР	46,XX,der(22)t(16;22)(q22p11.2)mat
247.	26	1	2011	М	м/а	АВХ карио-типирование	-	-	Маркеры ХА	46,Y,der(X)t(X;Y)(p22;q13)
248.	28	2	2012	М	м/а	АВХ карио-типирование	-	-	Синдром Денди Уокера. Маркеры ХА	46,XY,dup(3)(p25),del20p,pat Кариотип отца:46,XY,t(3;20)(p25;p13)
249.	28	2	2018	Ж	м/а	АВХ ХМА	-	-	Патология головного мозга. Микрогнатия. Расщелина неба. ЗВРП ассиметричная форма	Несбалансированная транслокация 4p- 5p+
250.	28	3	2019	Ж	м/а	АВХ ХМА	-	-	Омфалоцеле малых размеров с выходом кишечника. Маркеры ХА: ТВП 4 мм, аплазия НК, КЗЧЯ	Несбалансированная транслокация 4p- 5p+
251.	29	1	2017	Ж	ж/р	АЦ ХМА	-	-	Правосторонняя диафрагмальная грыжа. Развивается по возрасту	Микроделеция короткого плеча 4 хр., микродупликация короткого плеча 8 хр
252.	27	1	2017	н/д	м/а	АЦ ХМА	-	-	Вариант Денди-Уокера. Вентрикуломегалия. Микроофтальмия справа, двусторонний гидронефроз. ДМЖП. ЗВРП. Маркеры синдромальной патологии	Микроделеция, микродупликация 5 хр.
253.	32	1	2019	Ж	м/а	АВХ ХМА	-	-	Микрогнатия. Расщелина неба?	Дупликация 7q31.1-q36.3, дупликация 9p24.3p13.1
254.	34	2	2015	н/д	м/а	АВХ ХМА	-	-	Агенезия мозолистого тела. Микрогнатия. Гипоплазия НК	Микроделеция в локусе 8p11.1-p23.1, микродупликация в локусе 8p23.1-p23.3
255.	22	1	2019	Ж	м/а	АЦ ХМА	-	-	Маркеры синдромальной патологии: Двухсторонние КСС, полость промежуточного паруса. Макростомия. Рот приоткрыт. Преназальный отек 5 мм	Микродупликация короткого плеча 8 хромосомы / делеция короткого плеча 8 и дупликация короткого 10 хромосом

256.	31	1	2017	М	м/а	-	-	ХМА	Кистозная дисплазия правой почки. ДМЖП. Гипоспадия. Лицевые дизморфии	46,XY,dup(10)(p15),del(11)(q22),del(13)(q33)
257.	31	2	2018	н/д	м/а	ABX ХМА	-	-	ТВП 4,5 мм, гипоплазия НК	Микроделеция длинного плеча 15-хр / микродупликация длинного плеча X-хр
258.	37	2	2018	н/д	ж/р	-	ХМА	-	Макроцефалия. Патология дуги аорты	Делеция короткого плеча 18 хр, частичная трисомия по длинному плечу 18 хр
259.	27	2	2017	М	м/а	АЦ карио-типирование	-	-		Несбалансированная транслокация derY
260.	32	1	2016	М	ж/р	-	Карио-типирование	-	МВПР	46,XY,rec(11)dup(11p)inv(p15.5q24.1)mat
261.	26	1	2016	Ж	ж/р	-	Карио-типирование	-	МВПР	46,XX,inv(9)(q21.2q34.1)pat,del(10)(q11.2q21)dn
262.	23	1	2012	М	м/а	ABX карио-типирование	-	-	Атрезия митрального клапана. СГЛОС. Водянка плода. Маркеры ХА	46,XY,add(2)(q35)
263.	24	2	2013	Ж	ж/р	-	Карио-типирование	-	Коарктация аорты	46,XX,add(4)(p15)
264.	33	2	2011	М	ж/р	-	Карио-типирование	-	Коарктация аорты	46,XY,add(4)(p16)
265.	39	3	2016	Ж	ж/р	-	Карио-типирование	-	МВПР	46,XY,add(4)(p16)dn
266.	26	1	2012	М	ж/р	-	Карио-типирование	-	МВПР	46,XY,add(4)(q35)
267.	22	1	2019	Ж	ж/р	-	Карио-типирование	-	с-м Пьера Робена	46,XX,add(4)(q31)
268.	27	2	2014	М	ж/р	-	Карио-типирование	-	МАР	46,XY,add(8)(p23)dn
269.	38	3	2015	М	ж/р	-	Карио-типирование	-	МВПР	46,XY,add(13)(p11.2)
270.	39	3	2014	М	м/а	ABX карио-типирование	-	-	Вентрикуломегалия. ВПС? Водянка	46,XY,add(15)(q26)
271.	33	2	2011	Ж	ж/р	-	Карио-типирование	-	Множественные стигмы дизэмбриогенеза, пяточно-вальгусная косолапость	46,XX,add(15)(p12)

272.	30	3	2016	Ж	ж/р	-	Карио- типирование	-	МВПР	46,XY,add(11)(q23)dn
273.	32	2	2018	М	ж/р	-	Карио- типирование	-	МВПР	46,XY,add(18)(q23)
274.	25	1	2011	Ж	ж/р	-	Карио- типирование	-	Расщелина твердого неба	46,XX,add(21)(q22)
275.	30	1	2012	Ж	ж/р	-	Карио- типирование	-		48,XXX+21
276.	44	5	2011	Ж	ж/р	-	Карио- типирование	-	ДМЖП, ОАС, ДОС от ПЖ	48,XXX,+18
277.	22	2	2012	Ж	ж/р	-	Карио- типирование	-	Агенезия мозолистого тела. ДМЖП. УЗ- маркеры трисомии 18. Отказ от ИПД	48,XXX +18
278.	27	1	2014	М	м/а	ABX карио- типирование	-	-	ОАС. ДМЖП. Омфалоцеле. Маркеры ХА	48,XXY,+18
279.	23	1	2016	М	м/а	ABX карио- типирование	-	-	ДМЖП. Патология нижних конечностей. ВПР лимфатической системы. Маркеры ХА. Водянка плода	48,XXY,+18
280.	43	3	2016	Ж	м/а	ABX карио- типирование	-	-	Увеличение ТВП. Гипоплазия НК. Анасарка	48,XXX+18
281.	28	2	2014	Ж	м/а	ABX карио- типирование	-	-	ВПР не обнаружено	mos48,XXX,+18[7]/47,XX ,+18
282.	32	2	2016	М	ж/р	-	Карио- типирование	-	ВПР	46,XY,- 14,+21,der(21)t(14;21)(q12 ;p12)dn
283.	29	1	2013	н/д	ж/р	-	Карио- типирование	-	Гидроцефалия, гипоплазия полушарий мозга, синдактилия 3 и 4 пальцев кистей, гипоплазия тимуса	mos 45,X(50) /69, XXY(10)
284.	39	3	2014	Ж	м/а	ABX ХМА	-	-	ДДД. МВПР 2 плода: Аномалия Денди-Уокера. Расщелина лица. Тетрада Фаллоо. Синдактилия. Маркеры ХА	Кариотип 47XX+ mar ХМА arr 9p24.3p13.1x4 тетрасомия р плеча хромосомы 9
285.	30	2	2014	Ж	ж/р	АЦ карио- типирование	-	-	Косолапость справа	mos46,XX,i(10)(q10)[2]/46 ,XX[5]

286.	36	1	2013	М	ж/р	-	Карио- типирование	-	МВПР: скошенный череп, толстая кожная складка на затылке, антимонголоидный разрез глаз, широкая переносица, маленький всегда открытый рот, низкорасположенные деформированные маленькие уши; двусторонний крипторхизм; гипоплазия полового члена, мошонки; гидронефроз обеих почек, мегауретер	46,XY,r(9)(p24q13)dn
287.	31	2	2013	Ж	ж/р	-	Карио- типирование	-	Тазовая дистопия правой почки, тугоухость	46,XX,r(14)(p11q32)
288.	38	4	2013	М	м/а	ABX карио- типирование	-	-		46,X,psuidic(Y)(q11.2)
289.	34	2	2019	Ж	м/а	ABX карио- типирование	-	-	Двусторонняя расщелина лица, ДОС от ПЖ, полидактилия кистей	47,XX,+mar (D)
290.	28	3	2015	М	ж/р	-	Карио- типирование	-	МВПР	47,XY,+mar
291.	30	2	2015	Ж	м/а	ABX карио- типирование	-	-	ДМЖП, отсутствие клапанов легочной артерии	47,XX,+mar
292.	33	1	2012	М	м/а	ABX карио- типирование	-	-	Маркеры ХА	47,XY,+mar (G)
293.	38	2	2019	М	ж/р	-	Кариот- ипирование	-	МАР	47,XY,+mar
294.	36	3	2018	М	ж/р	-	Карио- типирование	-	ВПС	47,XY,+mar
295.	40	3	2015	М	м/а	ABX карио- типирование	-	-	Омфалоцеле, тетрада Фалло, микрогнатия	47,XY,+mar
296.	25	1	2014	М	ж/р	-	Карио- типирование	-	ЗПМР	mos 47,XY,+mar[18]/46,XY[28 1]
297.	31	1	2011	М	м/а	ABX карио- типирование	-	-	Маркеры	mos 47,XY,+mar[2]/46,XY[7]
298.	26	1	2014	М	ж/р	-	Карио- типирование	-	МАР	mos47,XY,+mar[10]/46,X Y[40]
299.	26	1	2016	М	ж/р	-	Карио- типирование	-	МАР	mos47,XY,+mar[20]/46,X Y[21]

Примечание. ИПД – инвазивная пренатальная диагностика; П/аб – постабортивный; м/а – медицинский аборт; ж/р – живорожденный; м/р – мертворожденный; ABX – аспирация ворсин хориона; АЦ – амниоцентез; КЦ – кордоцентез; ХМА – хромосомный микроматричный анализ; н/д – нет данных; ХА – хромосомная аномалия; МВПР – множественный врожденные пороки развития; МАР – малые аномалии развития; ТВП –

толщина воротникового пространства; НК – носовая кость; РЯЛП – расширение яремных лимфатических протоков; ЗВРП – задержка внутриутробного роста плода; ЗПМР – задержка психомоторного развития; МДД – монохориальная диамниальная двойня; ВПС – врожденный порок сердца; ОАС – общий артериальный ствол, ДМЖП – дефект межжелудочковой перегородки; ДМПП – дефект межпредсердной перегородки; АВК – атриовентрикулярный канал; ДОС от ПЖ – двойное отхождение сосудов от правого желудочка; СГЛОС – синдром гипоплазии левых отделов сердца; ЛА – легочная артерия; КСС – кисты сосудистых сплетений; КЗЧЯ – киста задней черепной ямки.