

<https://doi.org/10.25557/2073-7998.2023.05.32-39>

Описательная эпидемиология множественных врожденных пороков развития по данным мониторинга ВПР за 2011-2020 годы

Демикова Н.С.^{1,2}, Путинцев А.Н.¹

1 – Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России
125412, г. Москва, ул. Талдомская, д. 2

2 – ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения РФ
125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д.2/1, стр.1

Введение. В системе эпидемиологического мониторинга врожденных пороков развития (ВПР) множественные ВПР (МВПР) считаются более чувствительными индикаторами негативного влияния окружающей среды и выявления тератогенов по сравнению с изолированными пороками развития. Это обуславливает необходимость изучения эпидемиологии этой группы пороков. Цель исследования – оценка частоты и динамики МВПР в регионах РФ за период с 2011 по 2020 гг., а также анализ структуры МВПР и оценка факторов риска.

Методы. Представлены данные эпидемиологического мониторинга ВПР 23 региональных регистров РФ за период с 2011 по 2020 гг. Общее число зарегистрированных случаев ВПР составило 116705, число МВПР – 8637. Общее число рождений составило 4379889. Частоты рассчитывались на 10000 рождений.

Результаты. Общая частота МВПР составила 19,72 на 10000 рождений. Отмечаются межрегиональные колебания частоты группы МВПР. За 10 лет наблюдений отмечается увеличение частоты МВПР с 17,67 до 22,77 на 10000. Доля индуцированных прерываний беременности значимо выше в группе МВПР по сравнению с изолированными ВПР (39,2% и 18% соответственно). Новорожденные с МВПР чаще рождаются с низкой массой тела, с небольшим преобладанием мужского пола (1,5М:1Ж). В структуре пороков развития чаще всего встречаются ВПР сердечно-сосудистой, костно-мышечной и нервной систем.

Заключение. МВПР представляют собой важную подгруппу редких заболеваний, включенных в системы мониторинга пороков развития. Создание стандартизированной базы данных по МВПР позволит осуществить анализ динамики частот этой группы пороков развития в разных регионах РФ и эффективно решать задачи мониторинга ВПР по выявлению тератогенных факторов.

Ключевые слова: множественные врожденные пороки развития, эпидемиология, мониторинг ВПР.

Для цитирования: Демикова Н.С., Путинцев А.Н. Описательная эпидемиология множественных врожденных пороков развития по данным мониторинга ВПР за 2011-2020 годы. *Медицинская генетика* 2023; 22(5): 32-39.

Автор для корреспонденции: Демикова Н.С.; e-mail: ns_d@rambler.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Поступила 4.05.2023

Descriptive epidemiology of multiple congenital malformations according to monitoring data for 2011-2020

Demikova N.S.^{1,2}, Putintsev A.N.¹

1 – Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University
2 Taldomskaya st., Moscow, 125412, Russian Federation

2 – Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation
2/1 Barrikadnaya st., Moscow, 125993, Russian Federation

Introduction. In the congenital malformations epidemiological monitoring system, multiple congenital malformations (MCM) are considered to be more sensitive indicators of the negative impact of the environment and the detection of teratogens compared to isolated malformations. So the study of the epidemiology of this group of defects is necessary. The aim of the research is to assess the prevalence and dynamics of MCM in the regions of the Russian Federation for the period from 2011 to 2020, as well as to analyze the structure of MCM and assess risk factors.

Materials. Data from epidemiological monitoring of CM from 23 regional registers of the Russian Federation for the period from 2011 to 2020. The total number of registered cases of congenital malformations was 116,705, the number of MCM cases was 8,637. The total number of births was 4,379,889. The frequencies were calculated per 10,000 births.

Results. The overall prevalence of MCM was 19.72 per 10,000 births. There are interregional fluctuations in the prevalence of the MCM group. Over 10 years of observation, there has been an increase in the prevalence of MCM from 17.67 to 22.77 per 10,000. The proportion of induced abortions is significantly higher in the MCM group compared to isolated CMs (39.2% and 18%, respectively). Newborns with MCM are more often born with low body weight, with a slight male predominance (1.5M:1F). In the structure of malformations, congenital malformations of the cardiovascular, musculoskeletal and nervous systems are most common.

Conclusion. MCM are an important subgroup of rare diseases included in malformation monitoring systems. The creation of a standardized high-quality database on MCM will make it possible to analyze the dynamics of the prevalence of multiple malformations in different regions of the Russian Federation and effectively solve the tasks of monitoring CMs to identify teratogenic factors.

Key words: multiple congenital malformations, epidemiology, monitoring.

For citation: Demikova N.S., Putintsev A.N. Descriptive epidemiology of multiple congenital malformations according to monitoring data for 2011-2020. *Medical genetics [Medicinskaya genetika]* 2023; 22(5): 32-39. (In Russ.)

Corresponding author: Demikova N.S., e-mail: ns_d@rambler.ru

Funding: The study had no sponsorship.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest

Accepted 4.05.2023

Введение

Регулярный контроль или мониторинг врожденных пороков развития (ВПР) стал важным направлением деятельности общественного здравоохранения во многих странах мира после драматичной «талидомидной истории» в середине XX века. Наблюдение за врожденными аномалиями имеет большое значение для раннего выявления негативных влияний окружающей среды, и регистры ВПР были созданы в первую очередь для быстрого обнаружения неожиданных и необычных ситуаций (повышение частоты ВПР, например), которые могут быть связаны с воздействием новых тератогенных факторов. Поскольку тератогенные факторы могут вызывать развитие не одного, а одновременно многих врожденных дефектов, в системах мониторинга ВПР ведется учет не только изолированных пороков, но и множественных. Под множественными ВПР (МВПР), как известно, подразумевается наличие у одного ребенка двух и более пороков в разных системах организма. Предполагается, что наблюдение за множественными врожденными аномалиями может быть более чувствительным для обнаружения новых тератогенов, чем наблюдение за изолированными врожденными аномалиями. Описательная эпидемиология МВПР используется не только для выявления тератогенных факторов среды, но и для изучения их этиологии. Изучение комбинаций ВПР позволяет выявлять неслучайные ассоциации определенных типов пороков, анализ которых на основании знания эпидемиологических, патогенетических и эмбриологических данных направлен на идентификацию их причин [1]. Таким образом, стандартизированное описание и регистрация МВПР в системах мониторинга ВПР дает возможность эпидемио-

логических и этиологических исследований этой группы нарушений [2]. Из-за редкости МВПР для получения достаточного для анализа объема материала необходим сбор данных в течение длительного периода времени. В этой связи лишь немногие исследования были посвящены эпидемиологии множественных врожденных аномалий.

Целью настоящего исследования была оценка частоты и динамики МВПР в регионах РФ за период с 2011 по 2020 гг., а также анализ структуры МВПР и оценка факторов риска.

Методы

Объектом исследования послужили данные эпидемиологического мониторинга ВПР 23 региональных регистров за период с 2011 по 2020 гг. В анализ были включены следующие регионы: Брянская область, Кабардино-Балкарская республика (КБР), Калужская, Кировская области, Красноярский край, Курская, Липецкая, Московская, Омская, Оренбургская области, Республика Калмыкия, Республика Саха (Якутия), Республика Северная Осетия-Алания (РСО-Алания), Рязанская, Самарская, Саратовская, Свердловская, Смоленская, Тамбовская, Тульская области, Удмуртская республика, Ханты-Мансийский автономный округ (ХМАО), Чувашская республика. Согласно принятым критериям к МВПР относились случаи с двумя и более аномалиями в разных системах органов. В исследование включались случаи МВПР среди живорожденных, мертворожденных и элиминированных плодов. Регистрируемыми показателями, включенными в анализ

по выявлению факторов риска, были масса тела при рождении, пол, возраст матери при родах, порядковый номер родов. Для кодирования входящих в состав МВПР врожденных аномалий использовалась МКБ 10 пересмотра. В группу МВПР вошли все случаи МВПР, за исключением диагностированных хромосомных и моногенных синдромов, которые имеют свои коды в классификаторе МКБ-10. Если же диагноз конкретного синдрома не был установлен, то эти случаи также попадали в общую группу МВПР. Таким образом, в анализируемую группу входят МВПР без нозологического диагноза и неклассифицированные комплексы множественных пороков развития.

Общее число рождений за анализируемый период в 23 регионах составило 4 379 889. Общее число за-

регистрированных случаев ВПР составило 116705, число МВПР – 8637. Частоты рассчитывались на 10 000 рождений.

Статистические методы: регрессионный анализ, критерий Пирсона хи-квадрат.

Результаты

Данные по всем зарегистрированным случаям ВПР и множественным порокам развития представлены в табл. 1.

Общая частота ВПР составляет 266,5 на 10 000 или 2,7% с диапазоном колебаний между регионами от 79,7 (0,8%) в КБР до 415,4 на 10000 (4,2%) в Красноярском крае. Частота МВПР варьирует от 7,6 до 60 на

Таблица 1. Число и частота случаев всех ВПР и МВПР в регионах РФ за 2011-2020 годы

Table 1. The number and prevalence of CM and MCM in the regions of the Russian Federation for 2011-2020

Регион	Число рождений	Все случаи ВПР	Частота на 10000 рождений	Все случаи МВПР	Частота МВПР на 10000 рождений	Доля МВПР от всех случаев ВПР
Брянская область	98464	1896	192,6	125	12,7	6,6%
КБР	86651	691	79,7	66	7,6	9,6%
Калужская область	105117	2412	229,5	227	21,6	9,4%
Кировская область	144445	3303	228,7	239	16,5	7,2%
Красноярский край	367639	15273	415,4	712	19,4	4,7%
Курская область	115507	2114	183,0	156	13,5	7,4%
Липецкая область	118708	3101	261,2	164	13,8	5,3%
Московская область	669297	16398	245,0	1021	15,3	6,2%
Омская область	164375	2287	139,1	220	13,4	9,6%
Оренбургская область	253003	6685	264,2	331	13,1	5,0%
Республика Калмыкия	34309	667	194,4	47	13,7	7,0%
Республика Саха (Якутия)	125008	3376	270,1	578	46,2	17,1%
РСО-Алания	99152	3696	372,8	595	60,0	16,1%
Рязанская область	110908	1901	171,4	226	20,4	11,9%
Самарская область	289674	8983	310,1	574	19,8	6,4%
Саратовская область	254003	6899	271,6	373	14,7	5,4%
Свердловская область	554120	19417	350,4	1567	28,3	8,1%
Смоленская область	80743	1804	223,4	143	17,7	7,9%
Тамбовская область	82620	1503	181,9	178	21,5	11,8%
Тульская область	137269	2214	161,3	222	16,2	10,0%
Удмуртская Республика	198431	4397	221,6	394	19,9	9,0%
ХМАО	192524	4183	217,3	252	13,1	6,0%
Чувашская Республика	97922	3505	357,9	227	23,2	6,5%
ВСЕГО	4379889	116705	266,5	8637	19,7	7,4%

10 000 новорожденных, составляя в общем 19,7 на 10 000 рождений или 0,2% (табл.1). Также наблюдается значительный разброс доли МВПР среди всех случаев ВПР. Например, в Республике Саха множественные пороки развития составляют 17,1% от всех зарегистрированных случаев, а в Красноярском крае доля множественных пороков равна 4,7% от общего числа случаев ВПР.

Поскольку в базе мониторинга ВПР имеются данные по индуцированным прерываниям беременности после пренатального выявления грубых пороков развития у плода, мы оценили долю индуцированных аборт в группах изолированных и множественных ВПР (рис. 1).

Как видно из данных, представленных на рис. 1, по всем регионам наблюдается более высокая доля индуцированных абортов при наличии МВПР у плода. Суммарная доля индуцированных абортов при МВПР по всем анализируемым регионам составляет 39,2%, а в группе изолированных ВПР – 18%. Таким образом, доля индуцированных абортов в группе МВПР в 2,2 раза превосходит этот показатель в случаях изолированных пороков развития.

Длительный период наблюдения позволил оценить динамику частоты МВПР. В табл. 2 представлены ежегодные суммарные данные по всем регионам по числу и частоте ВПР и МВПР за период 2011 – 2020 годы, а также доля МВПР в общем количестве ВПР за каждый год.

На рис. 2 представлены графики частоты всех ВПР и МВПР за 2011–2020 гг. Регрессионный анализ показал оценку среднегодового роста частоты ВПР (на 10000 новорожденных) на $11,1 \pm 2,9$, а аналогичный показатель частоты для МВПР составил $0,7 \pm 0,3$. При этом доля МВПР от общего числа ВПР оставалась стабильной (в среднем 7,4%).

Сравнение структуры пороков в группах МВПР и ВПР показало сходство распределения пороков по системам органов. В обеих группах самыми частыми являются пороки системы кровообращения (27,3% в группе МВПР и 37,9% в группе изолированных ВПР) и костно-мышечной системы (19,5% и 16,1% соответственно). Пороки нервной системы чаще встречаются в группе МВПР, чем в группе ВПР (15,1% и 10,4% соответственно), с одинаковой частотой встречаются в двух группах пороки развития мочевыделительной системы (13,7% и 13,6%) (табл. 3, рис. 3).

Результаты сравнительного анализа распределений МВПР и изолированных ВПР в зависимости от регистрируемых параметров представлены в табл. 4. Из данных, представленных в табл. 4, следует, что в группе МВПР доля новорожденных с низкой массой тела выше, чем в группе с изолированными ВПР (58,1% и 32,7% соответственно). В распределении по полу в обеих группах доля мальчиков выше (59,9% для МВПР и 57,9% для ВПР или 1,5М:1Ж). Не выявлено различий в распределении случаев по возрасту матери и порядковому номеру родов.

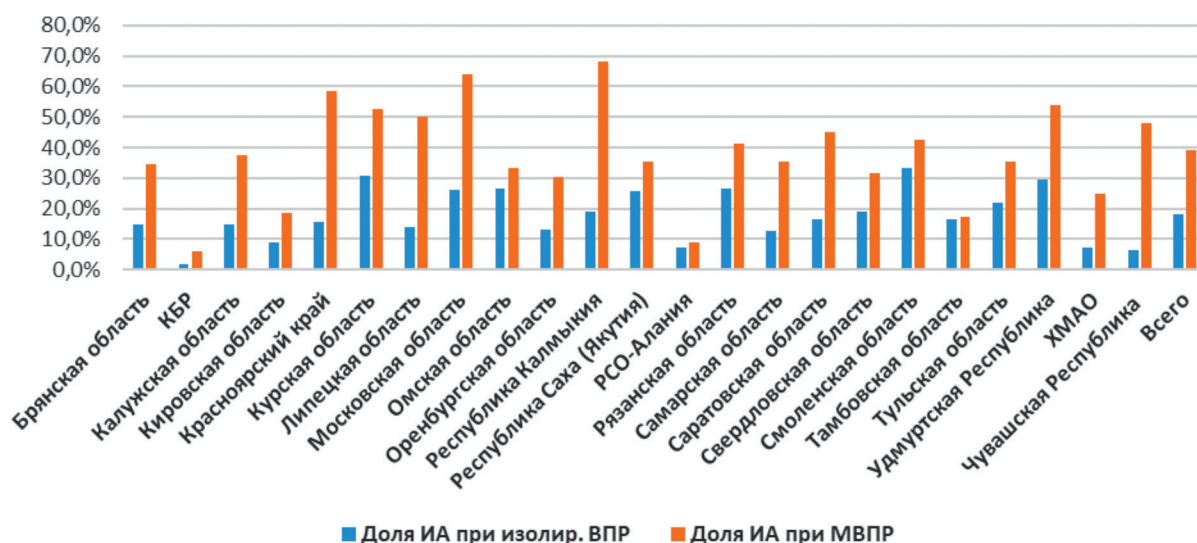


Рис. 1. Доли индуцированных абортов в группах ВПР и МВПР.

Fig. 1. Proportions of induced abortions in the CM and MCM groups.

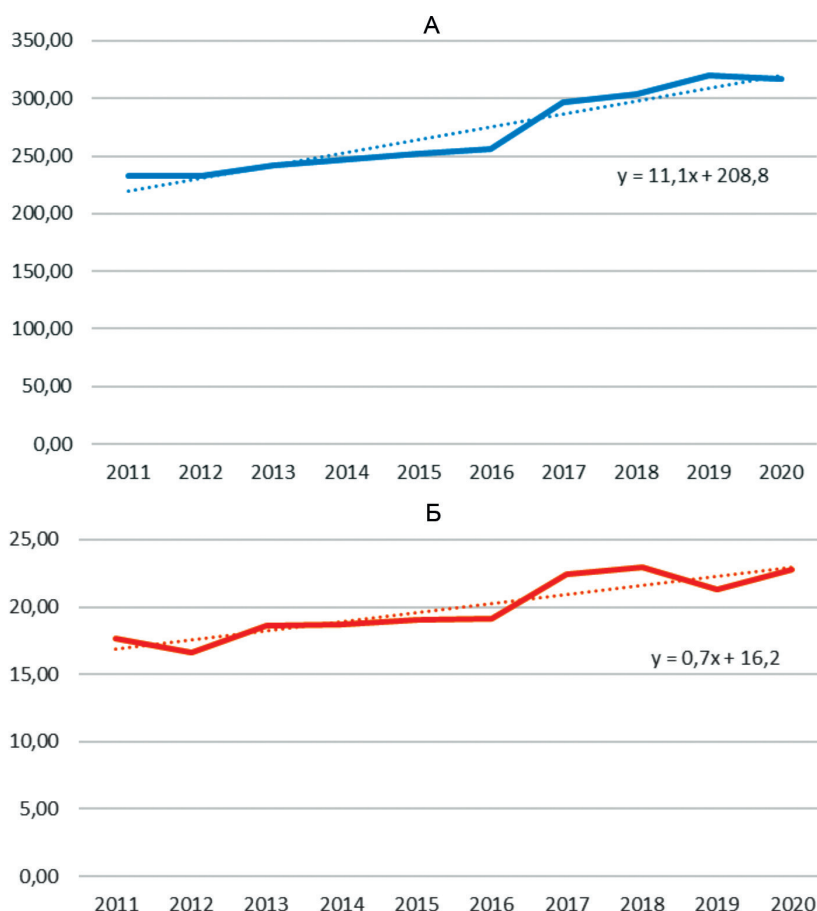


Рис. 2. Динамика частоты всех ВПР (А) и МВПР (Б) за 2011-2020 гг.

Fig. 2. Dynamics of the prevalence of all CMs (A) and MCMs (Б) for 2011-2020

Таблица 2. Количество и частота всех ВПР и МВПР по годам

Table 2. The number and frequency of all CMs and MCMs by years

Год	Число рождений	Все случаи ВПР	Частота ВПР на 10000	Все случаи МВПР	Частота МВПР на 10000	Доля МВПР от всех случаев ВПР
2011	373428	8700	233,0	660	17,67	7,6%
2012	472171	10971	232,4	784	16,60	7,1%
2013	523788	12661	241,7	977	18,65	7,7%
2014	505225	12471	246,8	943	18,66	7,6%
2015	487630	12311	252,5	929	19,05	7,5%
2016	509612	13030	255,7	974	19,11	7,5%
2017	416513	12369	297,0	933	22,40	7,5%
2018	391920	11902	303,7	898	22,91	7,5%
2019	359178	11504	320,3	764	21,27	6,6%
2020	340424	10786	316,8	775	22,77	7,2%
Всего	4379889	116705	266,46	8637	19,72	7,4%

Обсуждение

МВПР представляют собой наиболее сложную категорию структурных ВПР. По этиологии МВПР делятся на следующие группы: хромосомные синдромы (все случаи с выявленной несбалансированной хромосомной аномалией, независимо от типов анато-

мических аномалий), генные синдромы (случаи, связанные с дефектом одного гена), тератогенные синдромы (случаи, обусловленные известным тератогенным фактором) и неклассифицированные комплексы (НК) МВПР — случаи с двумя или более серьезными врожденными аномалиями в различных системах органов, которые по фенотипическим проявлениям не от-



Рис. 3. Структура аномалий в группах МВПР (оранжевые столбики) и изолированных ВПР (синие столбики).

Fig. 3. The structure of malformations in MCM (orange columns) and isolated CM (blue columns) groups.

Таблица 3. Структура аномалий в группах МВПР и изолированных ВПР

Table 3. The structure of malformations in MCM and isolated CM groups

ВПР по системам органов	МВПР		ВПР	
	Число	%	Число	%
Q00-Q07 Врожденные аномалии развития нервной системы	3676	15,1%	13583	10,4%
Q10-Q18 Врожденные аномалии глаза, уха, лица и шеи	626	2,6%	2095	1,6%
Q20-Q28 Врожденные аномалии системы кровообращения	6658	27,3%	49639	37,9%
Q30-Q34 Врожденные аномалии органов дыхания	851	3,5%	1678	1,3%
Q35-Q37 Расщелины губы и неба (заячья губа и волчья пасть)	1146	4,7%	5796	4,4%
Q38-Q45 Врожденные аномалии органов пищеварения	1679	6,9%	5081	3,9%
Q50-Q56 Врожденные аномалии половых органов	1088	4,5%	11516	8,8%
Q60-Q64 Врожденные аномалии мочевыделительной системы	3346	13,7%	17847	13,6%
Q65-Q79 Врожденные аномалии и деформации костно-мышечной системы	4746	19,5%	21105	16,1%
Q80-Q89 Другие врожденные аномалии	573	2,3%	2557	2,0%

носятся ни к одной из ранее перечисленных групп. Однако при мониторинге ВПР среди новорожденных большинство множественных аномалий, к сожалению, не распознаются и не идентифицируются как синдромы с известной этиологией. В этой связи в системе контроля над МВПР имеются проблемы, связанные с тем, что в большинстве регистров нет возможности провести диагностику каждого случая МВПР, поэтому МВПР представляет собой неоднородную группу, в которую могут входить и синдромы и НК МВПР. Это подтверждается исследованием, сделанным в Венгрии в центре контроля врожденных аномалий, в ходе которого в группе неидентифицированных пороков были проведены мероприятия для уточнения диагнозов. В результате этой работы доля распознанных синдромов и ассоциаций среди детей с МВПР увеличилась с 29% до 47% [3]. Естественно, это обстоятельство затрудняет не только получение достоверных оценок частот НК МВПР, но и проведение сравнительного анализа данных разных исследований.

По имеющимся в литературе немногочисленным данным по эпидемиологии МВПР частота таких случаев колеблется от 10,9 [2] до 16,3 [4] и 26 [3] на 10000 рождений. По данным EUROCAT частота МВПР составляет 15,8 на 10000 рождений [2]. По нашим данным средняя частота МВПР по всем участвующим в анализе регионам составила 19,7 на 10000 рождений, что выше европейских данных. По результатам датского регистра общая частота МВПР также составила 19,7 на 10000 рождений [5]. Стоит отметить значительные межрегиональные различия в нашем исследовании. Значительные различия в распространенности МВПР между участвующими регистрами обнаруживаются и в других исследованиях [6]. Различия в частотах МВПР могут быть обусловлены разными причинами, поэтому объяснить их достаточно сложно. Это и субъ-

ективные причины: недоучет пороков, неправильная кодировка случаев, учет малых аномалий развития, неверная трактовка случаев, отсутствие подробного описания, отсутствие патологоанатомических данных, разные диагностические возможности и др. E. Garne с соавт. отмечают, что даже после устранения ошибок кодирования остаются различия в частотах МВПР. Одной из причин могут быть реальные различия, обусловленные локальными тератогенными воздействиями, но для доказательства их воздействия требуются специальные исследования [6].

За 10 лет наблюдений мы отмечаем увеличение частоты МВПР с 17,67 до 22,77 на 10000. В то же время по данным EUROCAT частота МВПР оставалась стабильной — 15,1 на 10 000 в 2004 г. и 16,5 в 2010 г. (EUROCAT). Небольшой рост в частоте множественных врожденных аномалий наблюдается и в Датском регистре: за 25 лет наблюдений частота выросла с 18,5 до 21,6 на 10000, но различия статистически незначимы [5].

Как в настоящем, так и в других исследованиях показано, что масса тела при рождении ниже у детей с МВПР, отмечается небольшое преобладание мужского пола [7]. В структуре пороков преобладают пороки сердечно-сосудистой, костно-мышечной и нервной систем.

Следует отметить, что исход беременности значительно отличался при МВПР по сравнению с изолированными ВПР. По нашим данным доля индуцированных аборт при МВПР по всем анализируемым регионам выше, чем при изолированных ВПР, и составляет 39,2% и 18% соответственно. По данным регистров EUROCAT доля прерываний при МВПР составляет 24,5%, при изолированных ВПР — 9,2% (EUROCAT). Очевидно, что такие данные указывают на серьезность и большую тяжесть состояний с МВПР в сравнении с изолированными ВПР.

Таблица 4. Характеристика групп МВПР и ВПР

Table 4. Characteristics of the MCM and CM groups

Группа	Масса тела (г)		Возраст матери		Пол		Роды	
	до 3000	больше 3000	старше 34 лет	до 35 лет	мужской	женский	Первые	Повторные
МВПР	3137 (58,1%)	2264 (41,9%)	1721 (19,9%)	6916 (80,1%)	4438 (59,9%)	2965 (40,1%)	3727 (43,2%)	4903 (56,8%)
Изолир. ВПР	29176 (32,7%)	59869 (67,3%)	21746 (20,1%)	86321 (79,9%)	59565 (57,9%)	43265 (42,1%)	46442 (43,0%)	61480 (57,0%)
Уровень значимости различий (p)	0,001		0,67		0,77		0,78	

Заключение

МВПР представляют собой важную группу редких заболеваний, включенных в системы мониторинга пороков развития, в связи с их значительным влиянием на здоровье пациента, затратами на лечение, а также психологическими и эмоциональными последствиями для семей больных. Точность эпидемиологических характеристик МВПР будет зависеть от уровня и качества диагностики, в настоящее время эта группа очень неоднородна. Очевидно, что с более широким использованием хромосомного микроматричного анализа и методов ДНК диагностики будет выявляться и выделяться из этой группы все больше синдромов с известной этиологией. Создав стандартизированную базу данных случаев МВПР, можно будет проводить статистические наблюдения за множественными аномалиями в поисках новых тератогенов.

Литература/References

1. Martínez-Frías M.L. Approaches to the analysis of infants with multiple congenital anomalies. *Am J of Medical Genetics*. 2001; 101: 33–35.
2. Calzolari E., Barisic I., Loane M. et al. Epidemiology of Multiple Congenital Anomalies in Europe: A EUROCAT Population-Based Registry Study Birth Defects Research (Part A). 2014; 100: 270–276.
3. Czeizel A., Kovács M., Kiss P., Méhes K. et al. A nationwide evaluation of multiple congenital abnormalities in Hungary. *Genet Epidemiol*. 1988; 5(3): 183–202. doi: 10.1002/gepi.1370050305.
4. Martínez-Frías M. L., Salvador J. Epidemiological Aspects of Prenatal Exposure to High Doses of Vitamin A in Spain *European Journal of Epidemiology*. 1990, 6, No. 2 (Jun.); 118–123.
5. Toxværd M.E., Garne E. Epidemiology of Multiple Congenital Anomalies Before and After Implementation of a Nationwide Prenatal Screening Program in Denmark. *Front. Pediatr*. 2021; 9: 614864. doi: 10.3389/fped.2021.614864.
6. Garne E., Dolk H., Loane M., Wellesley D. et al. Paper 5: Surveillance of Multiple Congenital Anomalies: Implementation of a Computer Algorithm in European Registers for Classification of Cases. *Birth Defects Research (Part A)*. 201; 91: S44–S50.
7. Puhó E.H, Czeizel A.E, Acs N., Bánhidly F. Birth outcomes of cases with unclassified multiple congenital abnormalities and pregnancy complications in their mothers depending on the number of component defects. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2008 Sep;48(3):126–136. doi: 10.1111/j.1741-4520.2008.00192.x.