

*На правах рукописи*

**Заяева Елизавета Евгеньевна**

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

1.5.7. Генетика

**АВТОРЕФЕРАТ**

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

**Москва – 2024**

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

**Демикова Наталья Сергеевна**, доктор медицинских наук, доцент

**Официальные оппоненты:**

**Минайчева Лариса Ивановна**, доктор медицинских наук, заместитель главного врача по медицинской части Медико-генетического центра (Генетической клиники) Научно-исследовательского института медицинской генетики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский научный центр Российской академии наук»

**Шилова Надежда Владимировна**, доктор медицинских наук, доцент, заведующий лабораторией цитогенетики, заведующий лабораторией цитогенетики молекулярной Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр им. Н.П. Бочкова»

**Ведущая организация:** Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится 18 декабря 2024 года в 15.00 на заседании диссертационного совета ПДС 0300.005 при ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» по адресу: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6.

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» по адресу: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6 и на сайте <https://www.rudn.ru/science/dissovet/dissertacionnye-sovety/pds-0300005>

Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2024 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета ПДС 0300.005

кандидат биологических наук, доцент

Гигани Ольга Олеговна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**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 (Российский статистический ежегодник, 2021). В среднем частота ВПР среди новорожденных детей достигает 2-4%, определяя существенную часть генетического груза в популяциях человека (G. Corsello, M. Giuffre, 2012). 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 (Committee on Genetics and the Society for Maternal-Fetal Medicine, 2016; D. Wellesley et al., 2012).

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 (Н.С. Демикова, Б.А. Кобринский, 2011). 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 темы исследования.** 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 (Н.С. Демикова, Б.А. Кобринский, 2011). Работа была посвящена принципам организации системы мониторинга ВПР в Российской Федерации и предварительным результатам по частотам ВПР.

Впоследствии были проведены отдельные исследования по региональным эпидемиологическим характеристикам пороков в Краснодарском крае, Республике Башкортостан, Сибирском округе (Л.И. Минайчева с соавт., 2007; С.Ш. Мурзабаева с соавт., 2005; Е.Е. Панкова с соавт., 2009). В Московской области, одном из крупнейших субъектов Российской Федерации, углубленного научного анализа ситуации по эпидемиологии ВПР не проводилось.

В свою очередь, на сегодняшний день ограничены научные данные о генетически обусловленных формах ВПР. На данный момент известны эпидемиологические особенности и определены возраст-зависимые риски для частых хромосомных аномалий (ХА), таких как синдромы Дауна, Эдвардса, Патау и анеуплоидий по половым хромосомам (A. Springett et al., 2015; M. Loane et al., 2013). Однако, практически нет данных о распространенности и структуре редких хромосомных перестроек в популяциях (D. Wellesley et al., 2012).

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.

**Теоретическая и практическая значимость исследования.** Полученные в ходе исследования новые данные об эпидемиологии ВПР расширяют существующие научные представления о распространенности и структуре этих аномалий на региональном уровне. В частности, полученные сведения могут быть использованы организаторами здравоохранения для планирования профилактических мероприятий, направленных на снижение частот ВПР, а также для совершенствования медицинской и социальной поддержки населения.

Разработанные предложения по изменению подходов генетического тестирования в пренатальном периоде при обнаружении отдельных форм ВПР применимы в условиях практической деятельности медико-генетических консультаций. Предложенный подход позволяет повысить эффективность медико-генетического консультирования за счет

определения точного прогноза для жизни и здоровья плода и установления рисков повторения хромосомного заболевания в исследуемой семье.

Разработанные рекомендации внедрены в практическую деятельность медико-генетического отделения ГБУЗ МО «Московский областной НИИ акушерства и гинекологии имени академика В.И. Краснопольского».

**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, 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 полученных 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 исследования.** 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.

**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 ранее зарегистрированных извещений в случае неправильной кодировки по МКБ-10 и новых клинических данных. Автором проведен клиничко-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.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ 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 Московской области (МО) за период с 2011 по 2019 годы.

Регистр ВПР в МО организован на популяционной основе, что подразумевает учет всех выявленных случаев ВПР у детей, чьи родители проживают в пределах данного региона, а также случаев ВПР у плодов, элиминированных после пренатального выявления порока развития. Такой подход предоставляет возможность получения наиболее полных эпидемиологических данных в области.

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.

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), микротия/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).

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 аутомом, не классифицированные в других рубриках; Q93 – Моносомии и утраты части аутомом, 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.

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. Полученное число умножалось на 10000, таким образом, частоты ВПР были определены на 10 000 рождений. Для определения влияния профилактических мероприятий (пренатальный скрининг и пренатальная диагностика) рассчитывалась частота порока только среди новорожденных без учета плодов.

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

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

### **1. Популяционные частоты врожденных пороков развития в Московской области**

В данном исследовании проведены оценка и анализ частот отдельных нозологических форм ВПР в Московской области за 9-летний период, что позволило получить базовые (накопленные) оценки популяционных частот.

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). 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 нехромосомных 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 1).

Кроме того, существует большая гетерогенная группа множественных врожденных пороков развития (МВПР) (18,44 на 10 000). 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 1. 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 2).



Рисунок 2. Структура и частота хромосомных аномалий (на 10 000 рождений) 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). Оценки базовых популяционных частот для этих пороков представлены в таблице 1.

Таблица 1

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 целях оценки изменения популяционных частот во времени проведен сравнительный анализ полученных в настоящем исследовании данных с данными, указанными в научной работе 2008 года по эпидемиологии ВПР ОУ в Московской области с 2000 по 2005 год (Л.А. Жученко, А.Б. Летуновская, Н.С. Демикова, 2008). При сравнении 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.

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

Кроме того, в рамках настоящего исследования был проведен сравнительный анализ данных регистра ВПР Московской области и Modell Global Database of Congenital Disorders (MGDb) (S. Moorthie, H. Blencowe, M.W. Darlison, 2018). MGDb – всемирная база 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 2 в Московской области популяционная частота для большинства анализируемых групп ниже, однако распределение ВПР по доле встречаемости совпадает. В обоих регистрах большую часть составляют пороки сердечно-сосудистой системы, пороки конечностей, а также мочеполовой и центральной нервной систем.

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

В тоже время при сравнительном анализе с данными европейского регистра EUROCAT за период 2011 – 2019 годы (EUROCAT, prevalence charts and tables) установлено, что популяционные частоты в Московской области ниже для следующих пороков ОУ: анофтальм, транспозиция магистральных сосудов, расщелина неба, атрезия пищевода, атрезия аноректального отдела, гипоспадия, агенезия почек, редукционные пороки конечностей, диафрагмальная грыжа, омфалоцеле, гастрошизис.

Таким образом, распределение ВПР по системам органов в Московской области соответствует данным международных исследований. Однако следует обратить внимание на более низкий уровень частот большинства групп пороков развития. 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.

## 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

ВПП во времени. Такой подход позволяет контролировать частоты ВПП и при выявлении их значимых изменений проводить поиск возможных причин.

Нами проведен анализ динамики частот ВПП за анализируемый период с 2011 по 2019 годы. Суммарно по всем регистрируемым порокам динамика частоты ВПП в Московской области представлена на рисунке 3. Наблюдается положительный тренд в общей частоте пороков, зарегистрированных в базе мониторинга ВПП. Повышение уровня частот среди всех зарегистрированных форм ВПП 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 имел 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 ( $r_{xy}=0,598$ ,  $p=0,89$ ,  $R^2=80\%$ ).

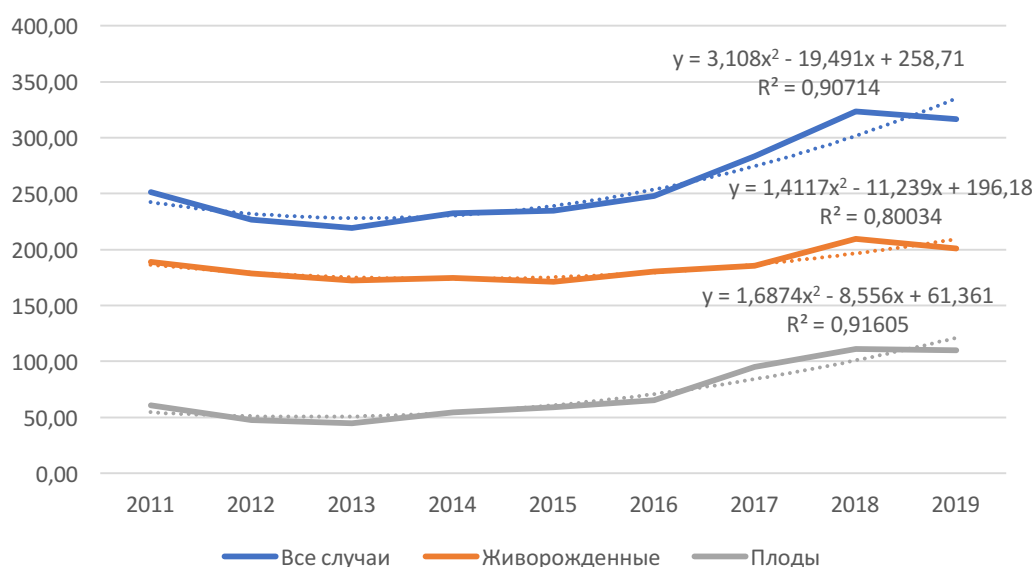


Рисунок 3. Динамика суммарной частоты ВПП в Московской области с 2011 по 2019 годы

В то же время для отдельных форм пороков развития наблюдаются изменение динамики 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 ( $p=0,009$ ) (рисунок 4). Значимых различий во временном изменении уровня частот других ВПП ОУ обнаружено не было.



Рисунок 4. Динамика частоты анэнцефалии, спинномозговой грыжи, диафрагмальной грыжи и синдрома Дауна 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 и отдельных форм пороков, преимущественно за счет увеличения частот среди элиминированных плодов. В то же время динамика частоты пороков среди новорожденных (f) отличается стабильностью как в целом (рисунок 3), так и для конкретных форм пороков (рисунок 4).

### 3. Эпидемиологический анализ хромосомных форм врожденных пороков развития в Московской области

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 ХА – 11,2%.

Общая частота (F) трисомии хромосомы 21 (Т21) составила 27,52 на 10 000 рождений, трисомии 18 (Т18) – 6,01 на 10 000, трисомии 13 (Т13) – 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 Т21 – 24,72 на 10 000, для Т18 – 6,15 и для Т13 – 2,26 (EUROCAT, prevalence charts and tables).

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. 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. В этой группе преобладают зарегистрированные случаи ХА у элиминированных плодов до 22 недель с подтвержденным 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. 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 (M.I. Srebniak et al., 2018).



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%), дубликации (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.

В регистрах Московской области и EUROCAT структура зарегистрированных делеций выглядит похожей, а наиболее часто встречающимся диагнозом является синдром Ди Джорджи (таблица 3) (D. Welllesley et al., 2012). 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.

Таблица 3

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

|                                  | <b>Московская область,<br/>2011 – 2019</b> | <b>EUROCAT,<br/>2000 – 2006</b> |
|----------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------|
| 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%                           |

Полученные данные по анализу ХА с использованием базы мониторинга ВПР являются предварительными, но показывают возможности регистра ВПР по изучению эпидемиологии 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 странах мира. 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.

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.

#### **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. В последствии женщинам из группы высокого риска предлагается проведение подтверждающей пренатальной диагностики (биопсия ворсин хориона/амниоцентез/кордоцентез) с использованием стандартного кариотипирования, либо FISH-диагностики (Е.Е. Заяева, Е.Е. Баранова, Л.А. Жученко и др., 2018; T. Ghi et al., 2016).

В Московской области при подтвержденном нормальном кариотипе у плода с ВПР возможно дополнительное проведение хромосомного микроматричного анализа (ХМА) при согласии беременной. Данное обстоятельство позволило нам впервые на территории России провести эпидемиологический анализ редких хромосомных нарушений на базе регистра ВПР.

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 микроделений (N=27; 75%) превалирует над количеством микродупликаций (N=9; 25%).

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  $\beta$ -ХГЧ и PAPP-A также не показали отклонений от предопределенных норм, 0,68 МоМ (min=0,235; max=2,521) и 0,83 МоМ (min=0,284; max=2,153), соответственно.

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 5.

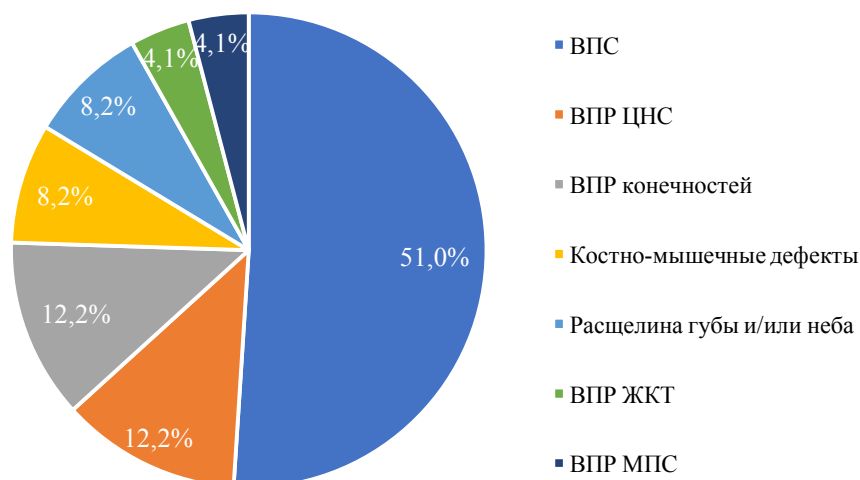


Рисунок 5. Распределение врожденных пороков развития, выявляемых у плодов с субмикроскопическими CNV в Московской области, 2011 – 2019 г.г.

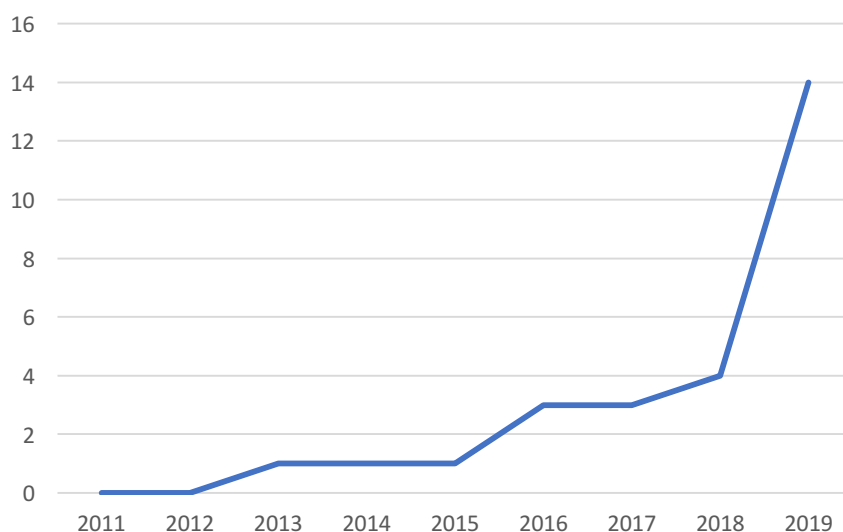
Из 36 случаев микроструктурных хромосомных перестроек в нашем исследовании выявлено 3 известных синдрома из группы микроделеционных синдромов. Самую большую группу (12 случаев или 33,3%) составляет делеция 22q11.2 или синдром ДиДжорджи, в двух случаях обнаружена делеция 5p (синдром «кошачьего крика»), еще в двух случаях делеция хромосомы 15 (синдром Ангельмана/Прадера-Вилли). Большая часть выборки (N=20; 55,5%) представлена отдельными случаями различных вариантов CNV.

Для детекции делеции 22q11.2 в пренатальном периоде помимо ХМА может быть использована FISH-диагностика. FISH-диагностика на локус 22q11.2 проводится бесплатно 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. Однако, согласно международным данным, использование таргетного тестирования только на синдром Ди Джорджи при наличии ВПС у плода, приводит к пропуску примерно 2/3 CNV, поэтому семье должно быть рекомендовано проведение именно ХМА при наличии любого ВПС у плода (А. Tramontana, В. Hartmann, Е. Hafner, 2019).

Стоит отметить, что применение ХМА в клинической практике врачей пренатальной диагностики становится все более востребованным. На примере Московской области за анализируемый период можно отследить взрывной рост количества установленных генетических диагнозов с помощью ХМА (рисунок 6). В ближайшем будущем такая тенденция будет

сохраняться за счет расширения спектра методов генетического тестирования, что позволит определить базовые частоты и нозологическую 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 (Т.Н. Sparks, А.В. Caughey, 2018).

Учитывая изложенное, 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 то же время полученные данные указывают на то, что комбинированный скрининг I триместра не играет значительной роли в определении показаний для проведения ХМА. 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.



*Рисунок 6.* Динамика числа обнаруженных микроделеций и микродупликаций с помощью ХМА в Московской области за 2011 – 2019 гг.

### **5. Анализ влияния профилактических мероприятий на частоту врожденных пороков развития**

Профилактика ВПР, направленная на снижение младенческой и детской смертности и заболеваемости, представляет собой важную задачу общественного здравоохранения и правительственных органов во всех странах мира. 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.

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

- Первичная профилактика – это меры преемконцепционной 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.

Разработка методов профилактики врожденных аномалий требует надежных эпидемиологических данных о распространенности и типах врожденных дефектов, источником которых являются регистры ВПР. Помимо этого, регистры ВПР являются инструментом для 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.

Как было отмечено выше, для анэнцефалии и спинномозговой грыжи зарегистрировано повышение уровня общей частоты (F), но при этом повышения частот этих пороков среди живорожденных не зафиксировано (рисунок 4). 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 (прием фолиевой кислоты за 2-3 месяца до беременности и в первые месяцы беременности).

Помимо дефектов нервной трубки, положительные тренды частот зарегистрированы для диафрагмальной грыжи, синдрома гипоплазии левых отделов сердца, омфалоцеле (рисунки 4,7). При анализе данных трендов не отмечено нарастания частоты этих пороков среди новорожденных детей, но отмечается увеличение доли индуцированных абортов. Для разных пороков доля индуцированных прерываний представлена в таблице 1.

Причины наблюдаемых положительных трендов частот пороков развития могут быть разными и для ответов на эти вопросы требуется дальнейшее изучение эпидемиологии пороков.

Одной из причин увеличения частоты ВПР является совершенствование и повышение разрешающих возможностей ультразвукового обследования плодов (С. Ferrier, F. Dhombres, B. Khoshnood et al., 2019) На это косвенно указывает и тот факт, что в основном положительные тренды наблюдаются для пороков, выявляемых с помощью УЗИ.

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 ( $r_{xy}=0,90$ ;  $p=0,01$ ) (рисунок 4). 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 количества беременностей в старшей возрастной группе. Кроме того, на сегодняшний день, даже при обнаружении данного диагноза 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 (M. Loane, J.K. Morris, M.C. Addor et al., 2013; X.H. Zhang, L.Q. Qiu, Y.H. Ye et al., 2017).

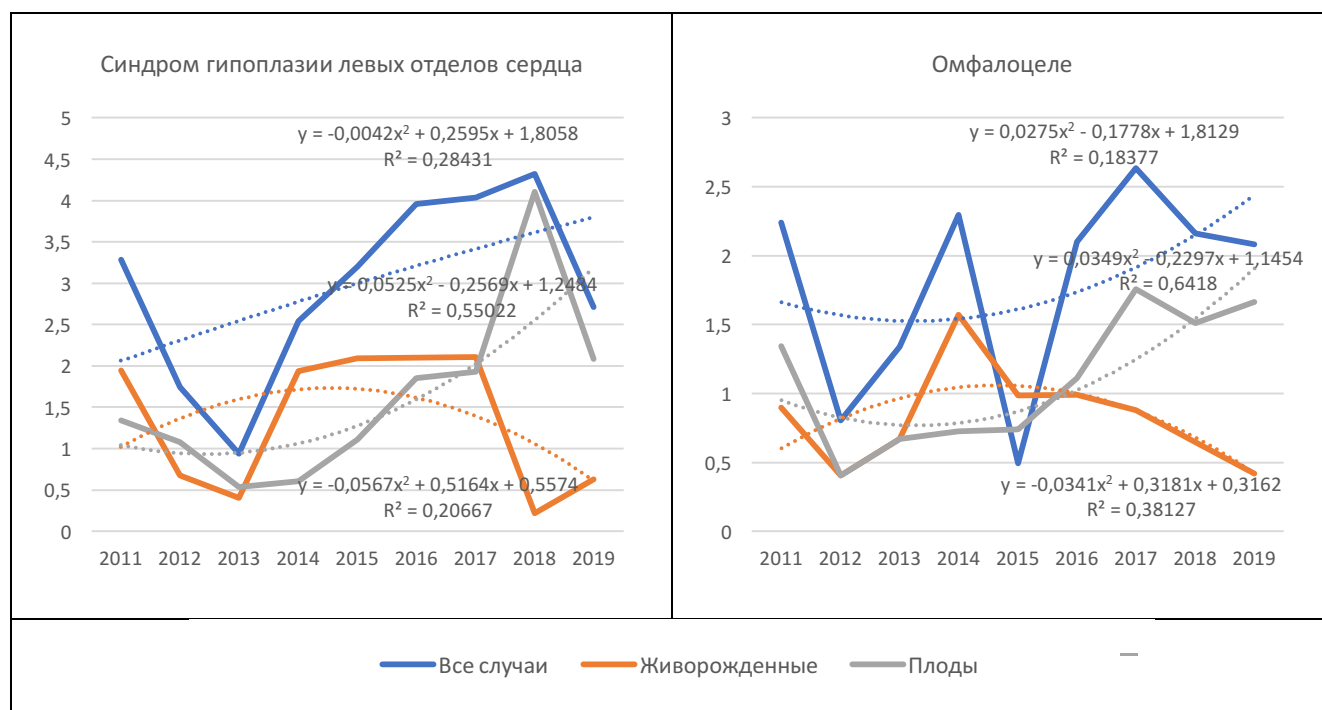


Рисунок 7. Динамика частоты синдрома гипоплазии левых отделов сердца, омфалоцеле в Московской области с 2011 по 2019 годы

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 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 10 000 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 ПУБЛИКАЦИЙ 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

**РЕЗЮМЕ****кандидатской диссертации Заяевой Елизаветы Евгеньевны «Генетико-эпидемиологическая характеристики врождённых пороков развития у детей в Московской области»**

Проведенное научное исследование посвящено изучению эпидемиологических характеристик и анализу клинико-генетической структуры врожденных пороков развития (ВПР) в Московской области. В исследование включено 15486 случаев ВПР, зарегистрированных в базе мониторинга ВПР Московской области с 2011 по 2019 годы. Установлено, что структура и частота изолированных форм ВПР в исследуемом регионе 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. Хромосомные перестройки вносят существенный вклад в структуру пороков в регионе, в тоже время оценка популяционных частот редких хромосомных аномалий в Московской области требует уточнения с течением времени. При анализе фенотипической картины микроструктурных хромосомных нарушений у плодов предложены основные показания для проведения хромосомного микроматричного анализа: пороки сердечно-сосудистой системы, центральной нервной системы и конечностей. Показано, что потенциал первичной профилактики фолат-зависимых пороков реализуется в Московской области недостаточно. На основе полученных данных разработаны практические рекомендации.

**SUMMARY****of the dissertation «Epidemiological and genetic characteristics of congenital malformations above children in the Moscow region»**

The conducted scientific work is devoted to the study of epidemiological characteristics and analysis of the clinical and genetic structure of congenital malformations (CM) in the Moscow region. The study included 15,486 cases of CM registered in the CM monitoring database of the Moscow region from 2011 to 2019. It was found that the structure and frequency of isolated forms of CM in the studied region are comparable with the data of world studies, and therefore it is possible to use them as reference values for other Russian territories where epidemiological data are not sufficiently strong. Chromosomal rearrangements make a significant contribution to the structure of CM in the region, while the assessment of population frequencies of rare chromosomal abnormalities in the Moscow region requires clarification over time. Analysis of the phenotypic picture of microstructural chromosomal abnormalities in fetuses suggested the main indications for chromosomal microarray analysis: congenital defects of the

cardiovascular system, central nervous system and extremities. It has been shown that the potential for primary prevention of folate-dependent defects is not sufficiently realized in the Moscow region. Based on the data obtained, practical recommendations have been developed.