

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И.М. СЕЧЕНОВА
(СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи

Крушельницкая Юлия Валерьевна

**«ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ И КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ
ХАРАКТЕРИСТИКА ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ ЖЕЛУДОЧНО-
КИШЕЧНОГО ТРАКТА У ДЕТЕЙ»**

03.02.07 – Генетика

14.01.08 – Педиатрия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:
доктор медицинских наук, профессор
Асанов Алий Юрьевич

доктор медицинских наук
Демикова Наталия Сергеевна

Москва 2018 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	3
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	10
1.1 Современные представления об атрезии пищевода	10
1.2 Современные представления об атрезии аноректального отдела	23
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	35
2.1 Общая характеристика выборки	35
2.2 Клиническая характеристика	39
2.3 Методы исследования	40
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	46
3.1 Эпидемиологические характеристики атрезии пищевода	46
3.2 Эпидемиологические характеристики пороков аноректального отдела	58
3.3 Клинико-генетическая характеристика атрезий желудочно- кишечного тракта	67
3.4 Полиморфизм генов глутатион-s-трансфераз у детей с изолированной формой атрезии пищевода	74
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ	78
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	103
ВЫВОДЫ	105
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	106
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	107
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	108
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	109
БЛАГОДАРНОСТИ	126

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. В настоящее время врожденные пороки развития (ВПР) являются одной из основных проблем здравоохранения в большинстве развитых стран мира, включая Российскую Федерацию. Как было отмечено на 63-ой Ассамблее ВОЗ в 2010 году, «врожденные аномалии представляют собой значительную проблему общественного здравоохранения на глобальном уровне» [37]. Это, в первую очередь, связано с высокой частотой ВПР у новорожденных, большим вкладом этой патологии в мертворождаемость и младенческую смертность, их влиянием на качество жизни больных детей и взрослых, а также их семей. Государственный доклад о состоянии здоровья населения Российской Федерации говорит о том, что «дальнейшее снижение смертности детей сдерживают две ведущие причины – врожденные аномалии развития и несчастные случаи, отравления и травмы» [5]. Очевидно, что снижение уровня указанных выше показателей здоровья в большей части будет зависеть от реализации мероприятий, направленных на профилактику врожденных пороков развития. Научно обоснованное планирование и эффективность превентивных мероприятий зависит от знания эпидемиологии, этиологической структуры и факторов риска развития отдельных форм ВПР. Особенно это важно для жизнеугрожающих пороков развития. К таким порокам относятся атрезии желудочно-кишечного тракта. В общей структуре врожденных пороков развития их доля высока и составляет от 21,7% до 25% [4].

Хотя эти пороки расцениваются как редкие, они представляют значительные социально-экономические и медицинские проблемы, требующие мультидисциплинарного решения, включая высоко специализированную хирургическую и реабилитационную помощь пациентам, длительный уход и наблюдение в послеоперационном периоде. Абсолютное большинство этих пороков выявляется сразу после рождения и требует немедленного хирургического вмешательства.

Основными источниками эпидемиологических данных по ВПР являются регистры ВПР, на основании которых могут быть получены эпидемиологические характеристики, в том числе и пороков ЖКТ [134; 67; 52]. К сожалению, до настоящего времени мы не располагаем собственными данными по описательной эпидемиологии атрезий желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Не изучена динамика указанных пороков развития во времени, не проводился анализ региональных различий популяционных частот данных пороков развития. Все это не позволяет, опираясь на собственные данные осуществлять мониторинг появления тератогенных факторов, планирование и проведение профилактических и лечебных мероприятий. Использование зарубежных данных не совсем адекватно поставленным задачам, т.к. эпидемиологические характеристики этих пороков часто отличаются в различных популяциях. Изучение эпидемиологических характеристик пороков ЖКТ позволяет также выявлять факторы, повышающие риск развития данного врожденного порока, что важно для оценок популяционного риска.

Несмотря на проводимые клинико-генетические исследования атрезий ЖКТ, нет окончательного ответа относительно причин возникновения этой группы пороков. В отечественной литературе также практически отсутствуют данные по структуре разных анатомических форм атрезий внутри этой группы, их сочетанию с другими врожденными пороками развития, что необходимо для изучения этиологии, в том числе роли генетических факторов в происхождении данных пороков.

Предполагается, что изолированные формы порока имеют мультифакториальную природу, что подразумевает одновременное воздействие генетических факторов и факторов внешней среды. В этой связи в последние годы большое внимание уделяют исследованиям полиморфизмов генов как факторов генетической предрасположенности к развитию врожденных пороков. Однако исследования по изучению ассоциаций полиморфных вариантов генов с атрезиями ЖКТ еще очень малочисленны, данные неоднозначны [69]. В РФ такие исследования вообще еще не проводились.

Сказанное выше определяет актуальность и необходимость проведения исследования по изучению эпидемиологических характеристик, динамики частот и клинико-генетической структуры врожденных пороков развития желудочно-кишечного тракта.

Целью исследования было изучение эпидемиологических характеристик и клинико-генетических особенностей врожденных атрезий пищевода и аноректального отдела у детей.

Задачи исследования:

1. Определить популяционные частоты врожденной атрезии пищевода и аноректального отдела в регионах Российской Федерации по данным мониторинга ВПР.

2. Провести анализ временных и пространственных различий частот врожденных атрезий пищевода и аноректального отдела.

3. Изучить эпидемиологические характеристики врожденных атрезий пищевода и аноректального отдела на основе анализа демографических показателей и рассчитать величины относительных рисков их возникновения.

4. Определить клинико-генетическую структуру врожденных атрезий пищевода и аноректального отдела в выборке больных детей.

5. Исследовать ассоциации полиморфизмов генов второй фазы детоксикации как предикторов возникновения атрезии пищевода.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Получены оценки популяционных частот атрезии пищевода и аноректального отдела в регионах РФ по годам и определены базовые частоты этих пороков, являющиеся ожидаемыми частотами для прогнозирования объема профилактических и лечебных мероприятий в регионах.

2. Сравнительный анализ региональных частот и поведения частот атрезии пищевода и аноректального отдела в динамике указывает на отсутствие межрегиональных различий и временных трендов.

3. На основании данных по эпидемиологическим характеристикам врожденных атрезий пищевода и аноректального отдела выявлены факторы риска и получены оценки относительных рисков развития этих пороков.

4. Нозологическая структура атрезий пищевода и аноректального отдела указывает на клиническую и генетическую гетерогенность данной группы пороков с преобладанием изолированных форм.

5. Анализ ассоциаций полиморфизмов генов второй фазы детоксикации выявил статистически значимую связь гена *GSTM1* с атрезией пищевода, что позволяет рассматривать его в качестве одного из генетических факторов предрасположенности развития порока.

Научная новизна исследования. Впервые проведено комплексное исследование врожденных атрезий пищеварительного тракта, включающее эпидемиологические, клиничко-генетические и молекулярно-генетические исследования пороков.

На основании эпидемиологического мониторинга ВПР впервые определены популяционные частоты по врожденным атрезиям пищевода и аноректального отдела в регионах РФ, изучена их динамика во времени.

Впервые получены данные по описательной эпидемиологии врожденных атрезий пищевода и аноректального отдела. Получены величины относительного риска атрезии пищевода и аноректального отдела и определены факторы риска возникновения данных пороков в зависимости от демографических характеристик.

Впервые получены клиничко-генетические характеристики и структура врожденных атрезий пищевода и аноректального отдела в выборке детей РФ.

Анализ ассоциации полиморфизмов генов детоксикации выявил статистически значимую связь атрезии пищевода с полиморфизмом гена *GSTM1* и отсутствие связи с полиморфизмом гена *GSTT1*.

Практическая значимость исследования. Полученные популяционные (базовые) частоты врожденных атрезий пищевода и аноректального отдела являются основой для планирования объемов профилактических и лечебных мероприятий.

Полученные оценки относительного риска в зависимости от демографических показателей (пол ребенка, возраст матери) могут учитываться при проспективном медико-генетическом консультировании.

Полученные материалы работы могут быть использованы в методических рекомендациях для последипломного обучения врачей-генетиков, неонатологов, педиатров, детских хирургов, а также студентов медицинских ВУЗов.

Степень достоверности результатов. Основные положения диссертационной работы базируются на материалах первичной документации и полностью им соответствуют. Высокая степень достоверности и обоснованности выводов, основных научных положений диссертации определяются большим объемом фактического материала. Для сравнительного анализа привлечено достаточное количество данных отечественной и зарубежной литературы (более 150 источников). Результаты собственных исследований отражают основное содержание диссертационной работы. Их анализ позволил сформулировать аргументированные выводы и практические предложения, которые согласуются с поставленной целью и задачами работы. Выводы объективно и полно отражают результаты проведенных исследований.

Апробация работы. Материалы диссертации доложены: на клинических конференциях врачей ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», НЦЗД РАМН и ДГКБ № 13 им. Н.Ф. Филатова (Москва, 2014г, 2015г, 2016г), конференциях молодых ученых ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (2014г, 2015г, 2016г), конгрессах «Генетика» (Москва, 2014г, 2016г), Ученом Совете ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (2016); на научной конференции профессорско-преподавательского состава ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (2015), на совместном заседании кафедр медицинской генетики ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (2016). Работа апробирована и рекомендована к защите на совместной научной конференции кафедры медицинской генетики ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и отдела информационных технологий и мониторинга ОСП Научно-

исследовательского клинического института педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева – ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол № 9 от «04» июня 2018 г.

Решение поставленных задач осуществлялось на кафедре медицинской генетики ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова; в отделе информационных технологий и мониторинга ОСП НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, в отделении детской хирургии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», хирургическом отделении НЦЗД РАМН и хирургическом отделении ДГКБ № 13 им. Н.Ф. Филатова.

Личный вклад автора в проведение исследования. Автор непосредственно участвовала в разработке цели и задач исследования, организации и проведении всех этапов исследования, выборе методов исследования, статистической обработке материала, анализе и интерпретации полученных данных, а также в подготовке публикаций по диссертационной теме. Автором лично проводился осмотр больных, сбор генеалогической информации и ее анализ. Автором изучена и проработана современная отечественная и зарубежная литература по теме диссертации, сформулированы результаты и выводы проведенного исследования.

Внедрение в практику. Полученные результаты, выводы и практические рекомендации, содержащиеся в предоставленной работе, внедрены в клиническую практику и нашли свое применение в лечебном процессе в отделении детской хирургии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», хирургическом отделении ГБУЗ ДГКБ № 13 им. Н.Ф. Филатова ДЗ г. Москвы, хирургическое отделение для новорожденных и недоношенных детей и неонатологии Детской городской больницы Святого Владимира, и в научно-образовательном процессе для обучения студентов и повышения квалификации врачей кафедры медицинской генетики

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Публикации. По результатам диссертации опубликовано 10 печатных работ соискателя, в том числе 4 статьи – в журналах, рекомендованных ВАК МОН РФ для соискателей ученой степени кандидата медицинских наук, 1 – в зарубежной печати.

Структура и объем диссертации. Диссертация имеет следующую структуру: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты и обсуждения, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы. Работа представлена на 126 страницах машинописного текста, содержит 25 таблиц и 11 рисунков. Библиографический указатель включает 165 наименований, из них 9 отечественных и 156 иностранных источников.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Современные представления об атрезии пищевода

Эпидемиологическая и клинико-генетическая характеристика атрезии пищевода. Атрезия пищевода – врожденный порок развития верхних отделов пищеварительного тракта, характеризующийся нарушением непрерывности пищевода, что приводит к непроходимости желудочно-кишечного тракта. Атрезия пищевода является наиболее частым врожденным пороком развития пищевода, она составляет примерно 30% всех случаев атрезий пищеварительного тракта. Первое документированное описание атрезии пищевода, подтвержденной патологоанатомическим исследованием, было сделано в 1696 году Томасом Гибсоном. Следующий известный случай порока, причем в сочетании с атрезией анального отверстия, был описан Томасом Хиллом спустя почти 150 лет в 1840 году [150]. В обширной группе врожденных пороков развития атрезия пищевода (АП) занимает особое место, поскольку является тяжелым несовместимым с жизнью пороком, требующим срочного оперативного лечения. Снижение смертности, наблюдаемое в последние два десятилетия, связано со многими факторами: ранняя хирургическая коррекция, современные хирургические материалы и техника, эффективность анестезии, интенсивной терапии, искусственной вентиляции в неонатальном периоде, правильно организованное питание, применение антибиотиков. Смертность в настоящее время обусловлена в основном сопутствующими тяжелыми угрожающими жизни аномалиями. Но, несмотря на высокую эффективность хирургического лечения, нередко встречаются послеоперационные осложнения со стороны пищеварительной и дыхательной систем, что отражается на качестве жизни пациентов.

В происхождении порока предполагается участие как генетических, так и средовых факторов. В последние годы предпринимаются попытки найти гены, ответственные за развитие данного порока, а также внешние факторы, способствующие появлению порока. Однако до сих пор этиология пороков и

механизмы их развития остаются неясными, также противоречивы данные по эпидемиологии порока. В настоящем обзоре представлены современные знания об этиологии, эпидемиологии и фенотипических проявлениях состояний, сопровождающихся атрезиями пищевода.

Эмбриология атрезии пищевода. В эмбриогенезе пищевод, трахея и бронхи развиваются из единого общего зачатка – переднего отдела первичной кишки (глоточная кишка), которая формируется на 2-3 неделе жизни зародыша. К концу 4-й недели глоточная кишка разделяется продольной перегородкой на 2 трубки: переднюю — дыхательную и заднюю — пищеводную. Таким образом, зачатки пищевода закладываются уже на первом месяце внутриутробной жизни. Механизм, лежащий в основе формирования порока развития трахеи и пищевода, еще до конца не ясен. Однако результаты многочисленные экспериментальные исследования дали возможность провести детальный анализ стадий нарушенного органогенеза. Сопоставление с нормальным развитием позволило выявить ключевые процессы, приводящие к нарушению эмбриогенеза [97]. В настоящее время существуют три основные теории, объясняющие механизм образования дефекта развития пищевода [15; 80; 63; 40; 145]. Первая теория основана на том, что от первичной пищеварительной трубки происходит выпячивание трахеального дивертикула, который впоследствии быстро растет в каудальном направлении и формирует трахею. При этом сама пищеварительная трубка дает дальнейшее развитие пищеводу. В контексте данного механизма эмбрионального развития трахеопищеводные пороки являются результатом неправильного роста трахеи [97]. Согласно другой теории, развитие пищевода и трахеи происходит в результате формирования в первичной пищеварительной трубке мезенхимальной перегородки во фронтальной плоскости, которая отделяет пищевод дорзально, а трахею – вентрально, начиная с дистального конца первичной пищеварительной трубки к ее проксимальному концу. Нарушение данного процесса приводит к трахеопищеводным порокам развития. Третья теория объединяет элементы двух первых и предполагает, что быстрый рост трахеального дивертикула происходит вместе с мезенхимальной перегородкой первичной пищеварительной трубки,

отделяя трахею от пищевода. В отличие от предыдущих теорий, при данном механизме эмбрионального развития причина атрезии пищевода обусловлена потерей части, ранее сформировавшейся первичной пищеварительной трубки, в результате регрессивных процессов по отношению к основной части эмбриона [150; 113; 149; 100]. Ценную информацию для понимания процессов развития порока может дать изучение синдромальных случаев с АП с известными генетическими нарушениями, лежащими в их основе. В связи с этим требуется дальнейшее изучение проблемы для более детального объяснения патогенеза врожденных аномалий пищевода.

Классификация атрезии пищевода. Первая классификация атрезий пищевода была предложена E.C. Vogt. В основу этой классификации положен принцип локализации дефекта, наличия или отсутствия трахеопищеводного свища и пространственное соотношение атрезии со свищом. Классификация была опубликована в 1929 году, впоследствии была модифицирована R.E. Gross в 1953 году. Таким образом, в настоящее время используются 2 варианта классификации аномалий пищевода. Согласно этим классификациям выделяют 5 клинических вариантов врожденных пороков развития пищевода.

1. Атрезия пищевода с дистальным трахеопищеводным свищом (IIIb по Vogt и тип C по Gross) составляет около 86% от всех случаев порока. Это самый частый вариант порока, при котором проксимальная часть пищевода расширена и слепо заканчивается в верхней части средостения на уровне 3-4 грудных позвонков. Дистальный отдел пищевода, который тоньше и уже, входит в заднюю стенку трахеи. Расстояние между слепым концом пищевода и дистальным трахеопищеводным свищом варьирует.

2. Изолированная атрезия пищевода без свища (II по Vogt и тип A по Gross) встречается в 7% всех случаев. При этой форме проксимальный и дистальный концы пищевода слепо заканчиваются без связи с трахеей. Проксимальный сегмент имеет утолщенные стенки и заканчивается на уровне 2 грудного позвонка. Дистальный конец короткий и заканчивается над диафрагмой.

3. Трахеопищеводный свищ без атрезии или H-тип (по Gross тип E)

составляет 4%. Свищевой ход соединяет интактные пищевод и трахею чаще всего на уровне нижней части шейного отдела. Иногда может быть две и даже три фистулы.

4. Атрезия пищевода с проксимальным трахеопищеводным свищом (III по Vogt и тип В по Gross). Это редкая форма порока, составляющая примерно 2% от всей группы атрезий пищевода.

5. Атрезия пищевода с проксимальным и дистальным трахеопищеводными свищами (IIIa по Vogt и D по Gross) составляет менее 1%. Во многих случаях эта аномалия диагностируется как проксимальная форма атрезии и дистальная фистула

Данная классификация, основанная на различных анатомических вариантах врожденной аномалии пищевода, важна для планирования организационных мероприятий и формирования стратегии оказания медицинской помощи (неонатальной, хирургической, педиатрической).

Кроме того, выделяют изолированные и неизолированные формы АП. В первом случае у больного имеется только атрезия пищевода, во втором случае она сочетается с другими врожденными аномалиями [17; 45]. Сопутствующие аномалии встречаются примерно в половине всех случаев АП. Предполагается, что широкий спектр аномалий обусловлен нарушением ранних этапов эмбриогенеза и может быть связан с нарушением регуляции одного из ключевых генов, участвующих в эмбриональном развитии – гена *SHH* (sonic hedgehog) [161]. De Jong и соавторы (2010) предложили выделять синдромальные (атрезия пищевода входит в состав известных генетических синдромов) и несиндромальные формы [65]. Независимо от типа классификации анатомические варианты порока для изолированных и сочетанных форм распределяются следующим образом. У большинства пациентов (78-91,8%) атрезия пищевода сочетается с дистальным трахеопищеводным свищом (ТПС). Меньшая часть пациентов имеют только атрезию (5-13%), только фистулу (2,4-6,5%), атрезию с проксимальным свищом (0,4-5,7%) или атрезию с проксимальным и дистальным свищами (0,1-2,6%) [34].

Эпидемиология атрезии пищевода. Эпидемиологические характеристики врожденных пороков развития важны для изучения закономерностей их распространения, зависимости от различных демографических факторов (например, расовая принадлежность, пол пораженного, возраст матери и др.), что в свою очередь позволяет выявить факторы риска и возможно причины данной аномалии [47; 155]. Для оценки частоты порока проведено много исследований в разных странах и разных популяциях. В 2012 году были опубликованы данные 18 стран-участников международного регистра ICBDSP (International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research) [134]. По данным 18 программ общая частота АП составила 2,44 (95% CI, 2,35 – 2,53) на 10000 родов, при этом диапазон колебаний частоты АП между программами варьировал от 1,77 до 3,68 на 10000 родов. Полученные результаты соответствуют таковым более раннего исследования АП по девяти программам ICBDSP, где распространенность составила 2,56 на 10 000 родов за период с 1965 по 1989 гг. [16]. Согласно данным 23 европейских регистров за период 1997-2006 гг. частота порока находится почти на том же уровне и составляет 2,46 на 10000 по данным 23 реестров этого проекта с 1997 по 2006 гг. [67]. Частота АП в США по материалам Американской государственной сети по профилактике врожденных пороков развития (U.S. National Birth Defects Prevention Network) составила 2,12 на 10000 родов среди 14 входящих в ее состав программ в период с 2004 по 2006 гг. В среднем по результатам многочисленных исследований порок встречается с частотой 2,0-4,0 на 10000 рождений или 1 случай на 2500 – 4500 рождений [117; 100; 85; 148; 150; 15; 87; 145; 58; 140]. Имеющиеся данные указывают на отсутствие динамики АП в различных странах с течением времени, т.е. частота порока остается относительно стабильной в течение времени. Однако показаны географические, этнические различия в частоте порока, наблюдаются вариации даже в пределах одной страны. Так, в работе Rankin и соавт. (2005) показано, что частоты АП колеблются от 0,7 до 3,2 на 10000 рождений в пяти регионах Великобритании, в юго-восточной области Ирландии частота составила 0,51 на 10000, в то время как в другой области (графства Корк и Керри) частота АП составила 3,27 на 10000 [133]. В США

выявлены различия в уровнях АП в разных штатах: 2,24/10000 в Гавайях [75], 2,33 в Техасе [62], 2,82 в Калифорнии [156]. Одной из возможных причин выявленных отличий может являться различный этнический состав популяций. Например, более низкие частоты порока отмечаются среди латиноамериканцев и афроамериканцев [51]. Выраженные различия отмечаются и между европейскими странами: 1,83/10000 в Исландии, 2,96 во Франции и 3,13 в Объединенном Королевстве Великобритании [59]. По данным EUROCAT общая частота атрезии пищевода со свищом и без свища (Q39.0 и Q39.1) за 2001-2012 годы составила 2,36 на 10000 с учетом случаев порока у элиминированных плодов и 2,19 на 10000 без их учета. При этом размах колебаний составил от 0,58 в одной из областей Ирландии до 3,99 в Страсбурге (Франция) [64].

Более высокие показатели распространенности могут на самом деле отражать истинно повышенную частоту АП. На оценку частоты порока может влиять развитие и широкое применение в последние десятилетия пренатальной диагностики [80; 60; 125]. Все это указывает на необходимость оценки региональных показателей частот пороков развития, изучения их динамики во времени, что важно для прогнозирования профилактических мероприятий и объема медицинской помощи детям врожденными пороками развития.

Этиология атрезии пищевода. Несмотря на большое число исследований, посвященных изучению этиологии порока, до настоящего времени нет окончательного ответа на этот вопрос. Роль и степень влияния генетических факторов в происхождение порока изучаются, как известно, с помощью семейных исследований и проведения формального генетического анализа. В большинстве случаев атрезия пищевода встречается спорадически, однако описаны и семейные случаи. Dennis и соавторы (1973) описал семью, в которой АП была у мальчика, его матери и сестры матери. Kiesewetter и Bower (1980) описали семью, где были поражены отец и дочь. Warren и соавт. (1979) провели семейный анализ 79 пациентов, которым проводилось хирургическое лечение АП/ТЭС в период с 1947 по 1959 гг. Из 130 sibсов пробандов аналогичный порок был выявлен только в одном случае. У 15 пробандов родилось 28 детей. АП/ТЭС была обнаружена также

у одного ребенка. Van Staey и соавторы (1984) по данным литературы выявили 76 семейных случаев АП и 2 собственных наблюдения повторных случаев порока в 33 родословных [70]. Pletcher и соавторы (1991) описали две семьи, в одной из которых у матери и дочери была атрезия пищевода с ТЭС, а у сына только АП [71]. В другой семье у одного здорового мужчины в двух браках были дети с АП/ТЭС. McMullen и соавт. изучали родственников первой степени родства 140 пациентов с АП/ТЭС [72]. Согласно результатам их исследования, риск развития пороков у детей и сибсов пациентов составляет 2-3% и 1,4% соответственно. Показано также, что АП/ТЭС чаще встречаются среди близнецов [15; 87; 148]. В исследовании A. Bankier и соавторы (1991) частота близнецовых пар среди больных с АП/ТЭС составила 7% по сравнению с ожидаемой популяционной частотой близнецовых пар, равной 2,3% [33]. На основании данных международного регистра ВПР Clearinghouse было показано, что из 92 видов ВПР 39 форм, включая атрезия пищевода, чаще встречаются среди близнецов [50]. Относительный риск развития АП/ТЭС у близнецов по сравнению с детьми, рожденными в результате одноплодной беременности, составил 2,56 (доверительный интервал 95%, 2,01-3,25). A. C. Schulz и соавторы (2012) описали 9 новых пар близнецов с АП и впервые провели близнецовые исследования по атрезии пищевода, используя собственные и литературные данные [120]. Всего было выявлено 330 пар близнецов с АП. Уровень конкордантности для монозиготных пар составил 50% и 26% для дизиготных пар, что указывает на вклад генетических факторов в происхождение изолированной АП. Таким образом, все имеющиеся данные указывают на то, что изолированные формы порока скорее всего имеют мультифакториальную природу.

Ценную информацию для понимания причин и механизмов развития порока может дать изучение случаев АП с известными генетическими нарушениями, лежащими в их основе. Подобные случаи относятся к неизолированным формам АП, при которых имеет место сочетание атрезии с другими пороками развития. К настоящему времени описано более 55 различных хромосомных аномалий, выявленных у таких больных. Нарушения в числе или структуре хромосом

встречаются у 6-10% больных с АП, причем наиболее частыми являются трисомии. Чаще всего (в 25% случаев) атрезия пищевода встречается при трисомии 18 (синдрома Эдвардса), только в 1-2 % случаев трисомии 21 (синдрома Дауна) и в редких случаях при трисомии 13 (синдром Патау). Было выявлено, что при трисомии 18 отмечается снижение или нарушение регуляции синтеза холестерина. В свою очередь в экспериментальных исследованиях показано, что снижение синтеза холестерина влияет на SHH – сигнальный путь (sonic hedgehog signaling pathway), вызывая формирование различных дефектов, в том числе и передней кишки [35]. При анализе случаев АП, обусловленных структурными хромосомными аномалиями (делеции и микроделеции), обнаружено, что в делетированных участках находятся гены, которые, как показано в исследованиях на экспериментальных животных, могут влиять на развитие пищевода. Особенно интересны случаи АП, сопровождающиеся интерстициальной делецией 17q22-q23. Этот регион содержит гены *NOG* и *RARa* – аналоги генов у мышей, которые, как было показано в эксперименте, вовлечены в этиологию АП [135].

Известно, что атрезия пищевода встречается и при наследственных синдромах, имеющих генную природу. В последние годы гены для этих заболеваний были идентифицированы. Один из генов, который может играть роль в этиопатогенезе АП – ген *MYCN*, локализованный на 2q24.1. Белковый продукт этого гена находится в ядре и участвует в регуляции транскрипции, процессах дифференциации и морфогенеза. Мутации в этом гене характерны для аутосомно-доминантного синдрома Фейнгольда, описание которого будет приведено ниже. Около 30-40% больных с этим синдромом имеют атрезию пищевода. Мутации в гене *CHD7*, кодирующего фермент АТФ-зависимая хеликаза (АТФ-зависимый ремодельер хроматина), выявляются у 60% пациентов с синдромом Фейнгольда. Ген *CHD7* функционирует в раннем эмбриогенезе и вовлечен в регуляцию генной экспрессии. Мутации в гене *SOX2*, участвующем в активации других генов, выявлены при синдроме анофтальмии, атрезии пищевода и аномалий гениталий [35]. Известно, что в 10-30% случаев атрезия пищевода является симптомом VATER или VACTERL ассоциации. У таких пациентов выявляются мутации

FANCB, *PTEN* или *ZIC3* генов. Таким образом, данные современной эмбриологии, молекулярной генетики и других фундаментальных исследований помогают идентифицировать механизмы, играющие роль в этиопатогенезе аномалий пищевода. Безусловно, приведенные выше данные нуждаются в дальнейшем изучении, но они могут существенно влиять на определение направления исследований по изучению причин изолированных форм атрезии пищевода.

Наряду с наследственными факторами, изучается и влияние средовых факторов на риск развития аномалий пищевода. В результате популяционных исследований и исследований «случай-контроль» получены сведения, указывающие на возможность влияния материнских факторов. Показано, что риск АП выше для потомства женщин старшего возраста и для первых родов [92]. При ретроспективных исследованиях было выявлено случаи рождения детей с атрезиями пищевода у женщин, принимавших во время беременности гормональные препараты (эстрогены), метимазол или в группе женщин, которые подвергались воздействию гербицидов и инсектицидов [121].

Таким образом, исследования различных воздействий во время беременности и риска АП выявляют их взаимосвязь, однако объяснить механизмы их участия в происхождении порока еще не удается. В рамках мультифакториальной этиологии порока необходимо дальнейшее изучение взаимодействий различных средовых факторов и взаимодействий средовых факторов и генотипов, как матери, так и плода.

Клиническая характеристика атрезии пищевода. Одна из самых важных клинических особенностей трахеопищеводных пороков состоит в том, что, как уже отмечалось ранее, примерно в половине случаев они сочетаются с другими врожденными аномалиями, что в значительной степени влияет на тактику лечения и прогноз болезни. Помимо высокой частоты сопутствующих аномалий их проявления и степень выраженности у разных пациентов различны, что также оказывает влияние на клинический прогноз. Интересно, что у пациентов с АП без ТПС частота сопутствующей патологии составляет 65%, а у пациентов с АП в сочетании с ТПС сопутствующая патология встречается только в 10% случаев [150];

87; 57]. В целом, структура сопутствующей атрезии пищевода патологии выглядит следующим образом: пороки сердечно-сосудистой системы составляют 23%, пороки костно-мышечной системы – 18%, пороки пищеварительной системы -16%, пороки мочеполовой системы – 15%, аномалии головы и шеи -10%, медиастинальные аномалии – 8% и другие пороки – около 10%. По данным литературы у каждого 10 пациента с АП имеется синдром генной или хромосомной этиологии, или ассоциации, представляющие собой сочетания пороков развития, встречающиеся достоверно чаще, чем случайные комбинации. Ниже представлены описания заболеваний, для которых характерно присутствие атрезии пищевода.

VACTERL ассоциация. Одним из самых частых состояний в структуре неизолированных форм АП является VACTERL- ассоциация. VACTERL-ассоциация (V – аномалии позвоночника, A – пороки ануса, C – пороки сердца, T – аномалии трахеи, E – аномалии пищевода, R – аномалии почек, L – аномалии конечностей) диагностируется в том случае, если у пациента встречаются три и более из перечисленных выше аномалий. Впервые название было предложено Quan и Smith в 1972 году. Изначально акроним выглядел как «VATER», где буква “R” обозначала radial dysplasia – дисплазия лучевой кости. Впоследствии в состав ассоциации были включены пороки развития сердца и почек, а акроним превратился в «VACTERL». В литературе до сих пор используются оба термина, что отражает проблему четкого определения клинических характеристик ассоциации. Среди опубликованных работ, посвященных VACTERL ассоциации, мало статей, где клинические фенотипы пациентов четко определены, что связано с различиями диагностических критериев, а также возможностью включения случаев с другой патологией, но перекрывающейся клинической картиной. Например, синдромы Фейнгольда, Таунса-Брокса, Паллистера-Холл и другие синдромы по фенотипическим проявлениям отчасти перекрываются с фенотипом VACTERL ассоциации, однако, не всегда проводится дифференциальная диагностика, особенно при проведении эпидемиологических исследований. Поскольку критерии включения пороков в VACTERL ассоциацию варьируют в разных исследованиях, оценка частоты состояния колеблется от 1 на 10000 до 1 на

40000 новорожденных. 90% случаев встречаются спорадически. До настоящего времени нет окончательного объяснения сосуществования различных пороков в пределах данной ассоциации. Согласно существующим гипотезам причинами могут быть генетические и эпигенетические факторы, а также средовые факторы, действующие до или в период органогенеза.

Основными проявлениями VACTERL ассоциации являются аномалии позвоночника (в 60-80% случаев), включающие нарушения сегментации, формы позвонков и как следствие формирование врожденного сколиоза. В 55-90% встречается неперфорированный анус, в некоторых случаях сочетающийся с аномалиями гениталий и мочевых путей. Пороки сердца встречаются в 40-80% случаев и варьируют от тяжелых жизнеугрожающих пороков до легких форм ВПС. От 50 до 80% больных имеют аномалии пищевода и пороки развития почек в виде агенезии, подковообразной почки, поликистоза или дисплазии почек; аномалии конечностей (чаще дефекты лучевой кости) представлены в 40-50%. У пациентов могут встречаться и другие аномалии, не входящие в основной симптомокомплекс, что наряду с различной выраженностью симптомов, затрудняет диагностику заболевания. Природа заболевания до сих пор неизвестна, но предполагается мультифакториальное наследование с участием как генетических, так и средовых факторов. Большинство случаев встречаются спорадически.

CHARGE синдром. CHARGE-синдром включает в себя колобому радужки, порок сердца, атрезию хоан, задержку роста, гипоплазию половых органов и аномалии развития ушных раковин. АП/ТЭС хотя и не является основным компонентом синдрома, однако встречается примерно у 10% пациентов с данным синдромом. Недавно у 12/19 лиц с синдромом CHARGE были обнаружены мутации (10) или делеции целого гена (2) *CHD7*, относящегося к семейству генов, кодирующих синтез ДНК-связывающих белков – хромодомен хеликаз (chromodomain helicase DNA binding proteins). Белки с хромодоменом играют роль в эпигенетической регуляции функции гетерохроматина и экспрессии эухроматических генов. Предполагается, что одна из функций заключается в препятствии выходу хроматинового волокна из эпигенетического состояния [42].

М. Jongmans и соавторы (2005) при анализе мутаций гена *CHD7* у 109 больных с проявлениями CHARGE синдрома выявили мутации у 69 пациентов, из них у 17% имелась атрезия пищевода [43]. Исследования взаимоотношений между генотипом и фенотипом помогут пролить свет на связь гена *CHD7* с синдромом CHARGE.

Синдром Фейнгольда (окуло-дигито-эзофаго-дуоденальный синдром) характеризуется аномалиями развития пальцев, микроцефалией, лицевыми дизморфиями, атрезиями пищеварительного тракта и нарушением умственного развития. Самыми частыми признаками синдрома являются аномалии развития пальцев. Брахимезофалангия (укорочение средних фаланг) 2 и 5 пальцев рук и клинодактилия мизинца встречается в 100% случаев, также распространена гипоплазия большого пальца. Синдактилия 2-3 пальцев ног описана у 97% пациентов. Лицевые аномалии включают короткие глазные щели (73%) и микрогнатию (32%). Микроцефалия встречается в большинстве случаев синдрома (89%) и является причиной нарушения умственного развития. Атрезии пищеварительного тракта описаны у 55% больных, причем наиболее частой формой является атрезия пищевода (32%). Тип наследования синдрома аутосомно-доминантный. Примерно в 60% случаев случаи синдрома носят семейный характер, остальные случаи представляют собой свежие мутации. Причиной синдрома Фейнгольда является мутация гена *MYCN*, локализованного на коротком плече хромосомы 2 (2p24.1).

Микрофтальм-эзофаго-генитальный синдром (АЕГ-синдром). Сочетание микро-/анофтальмии с аномалиями развития половых органов и атрезией пищевода является редкой патологией. В медицинской литературе описано менее 20 случаев данного заболевания [36; 19]. Синдромальная форма микрофтальмии характеризуется сложной глазной патологией (микрофтальмия, поражение глазного нерва и глазного тракта). Кроме того, при этом синдроме встречаются поражения мозга, судороги, нарушение психомоторного развития, сенсоневральная потеря слуха, атрезия пищевода. У больных с этим синдромом выявлены мутации, приводящие к потере функции гена *SOX2* [115; 116]. Роль гена *SOX2* в патогенезе АП/ТЭС еще предстоит определить.

Множественные атрезии желудочно-кишечного тракта (Multiple gastrointestinal atresias, MGIA). В литературе встречается описание случаев летального синдрома, проявляющегося множественными атрезиями желудочно-кишечного тракта (атрезия пищевода, тонкого кишечника и желчевыделительной системы). Кровное родство родителей и развитие патологии у сибсов в таких семьях свидетельствуют об аутосомно-рецессивном типе наследования. На сегодняшний день картирование генов еще не проводилось. Эта патология, по-видимому, отличается от синдрома множественных наследственных атрезий кишечника (syndrome of hereditary multiple intestinal atresias или HMIA), не затрагивающего пищевод. Тип наследования HMIA также считается аутосомно-рецессивным [101]. У пациентов с HMIA наблюдаются септальные атрезии и неполное разделение сегментов, заканчивающихся слепо, в желудке и толстом кишечнике.

Атрезия пищевода при хромосомных аномалиях. Как уже упоминалось выше, атрезии пищевода встречаются при хромосомных синдромах, таких как синдром Дауна (трисомия 21), синдром Патау (трисомия 13) и синдром Эдвардса (трисомия 18). В ряде случаев выявляются структурные нарушения хромосом, включая 22q11, 17q22q23.3, 16q24 и др. [110; 96]. Некоторые из выявленных делеций представляют интерес, поскольку делетированные участки включают гены, рассматриваемые как гены-кандидаты, принимающие участие в развитии атрезии пищевода (*NOG*, *TBX4*, *FOXF1*). Современные молекулярно-цитогенетические технологии выявили микродупликации и микроделеции в группе пациентов с атрезией пищевода, что обеспечивает новые возможности в выявлении участков генома, связанных с развитием врожденных аномалий.

Заключение. Анализ литературы свидетельствует о широком клиническом полиморфизме и генетической гетерогенности состояний с атрезиями пищевода. Несмотря на большое число проведенных исследований, причина развития порока до сих пор точно неизвестна. Вместе с тем комплексные исследования, направленные на решение теоретических и практических проблем атрезий пищевода с использованием различных подходов, включая клинико-генетические и эпидемиологические подходы, современные молекулярно-генетические

технологии для анализа клинических данных и результатов экспериментальных работ позволят приблизиться к пониманию этиологии и механизмов формирования атрезий пищевода.

1.2 Современные представления об атрезии аноректального отдела

Аноректальные пороки (АРП) – это широкий спектр врожденных пороков развития аноректального отдела пищеварительной системы. Аноректальные пороки характеризуются сужением или атрезией аноректального отдела с или без формирования фистулы в соседние органы. Степень дефекта варьирует от небольшого, легко корректируемого дефекта с хорошим прогнозом до тяжелых форм нарушения (персистирующая клоака, экстрофия клоаки), имеющих плохой прогноз для здоровья. Нередко, примерно в 40-70% случаев, АРП сочетаются с пороками развития других органов и систем. Популяционная частота порока колеблется от 1 на 5000 рождений до 1 на 1500 рождений. Порок, особенно в изолированной форме, редко выявляется антенатально, но в большинстве случаев обнаруживается сразу после рождения. Атрезия аноректального отдела – это врожденный порок развития, который не требовал специальных методов исследования, поэтому данную патологию распознавали еще в древние времена. Все случаи данного порока развития требуют хирургического лечения. В течение сотен лет проводились операции по формированию отверстия в промежности при неперфорированном анусе. В 1835 г. Amussat впервые произвел сшивание стенки прямой кишки с кожными краями, что можно рассматривать как первый пример анопластики. В течение 20 столетия хирургическое лечение АРП претерпело значительные изменения, были разработаны эффективные подходы к лечению разных форм врожденного дефекта. Однако, несмотря на значительный прогресс в хирургической технике лечения АРП, не всегда достигается полное анатомическое и функциональное восстановление органа с формированием осложнений, включая нарушение процессов дефекации, урологические, гинекологические нарушения, а также психосоциальные проблемы, снижающие качество жизни пациентов и

членов их семей [138]. Для разработки эффективных методов профилактики необходимо знание этиологии, но до настоящего времени причины большей части случаев порока остаются неизвестными. Примерно только в 10% случаев АРП диагностируются известные хромосомные или генные синдромы. Однако причины большинства несиндромальных (изолированных) форм до настоящего времени остаются неясными, нет однозначного представления о роли генетических и средовых факторов. Целью настоящего обзора является представление современных данных по этиологии, эпидемиологии и клинико-генетическим характеристикам врожденных аномалий аноректального отдела.

Классификация аноректальных пороков. Аноректальные аномалии представляют собой группу различных анатомических форм нарушений развития нижнего отдела пищеварительного тракта. В этой связи необходимо классифицировать эти аномалии, в первую очередь, для решения вопроса о выборе тактики лечения и прогнозирования исходов и риска осложнений. Первые классификации основывались на расположении слепого конца прямой кишки относительно мышцы, поднимающей задний проход. В 1970 г на международной конференции в Мельбурне было предложено выделение высоких, средних и низких аномалий развития заднего прохода [151]. Уровень атрезии является ключевым фактором, который влияет на прогноз хирургического лечения и успешность борьбы с недержанием кала. Наиболее распространенной в течение многих лет была классификация, разработанная в Wingspread в 1984 г. [152]. Согласно этой классификации учитывают пол пациента и уровень поражения: высокие, средние и нижние формы, а также выделена группа редких форм и персистирующая клоака. Позднее в 1995 году Pena предложил классификацию АРП в зависимости от наличия или отсутствия свища и его расположения. Автор выделял промежностую, вестибулярную, бульбарную, простатическую и пузырную фистулы; неперфорированный анус без фистулы, вагинальные фистулы, и ректальную атрезию или стеноз [129]. Эта классификация была полезна при определении тактики оперативного вмешательства. На международной конференции, посвященной стандартизации оценки исходов лечения аноректальных атрезий, в г.

Крикенбеке в 2005 году была предложена усовершенствованная классификация, сочетающая критерии предложенных ранее классификаций Wingspread и Pena. Она состоит из трех отдельных элементов: диагностические категории, типы хирургического вмешательства и категории послеоперационных исходов.

Из существующих отечественных классификаций наиболее известной является классификация, предложенная А.И. Ленюшкиным. Классификация охватывает все возможные варианты аноректальных пороков и построена с учетом их эмбриологии и патогенеза [7]. Согласно этой классификации различают следующие формы аноректальных пороков:

I. Эктопия анального отверстия (промежностная и вестибулярная). Составляет 5% случаев аноректальных аномалий. Чаще встречается у девочек.

II. Врожденные свищи в половую, мочевую систему или на промежность при нормально сформированном заднем проходе (15% случаев). Чаще бывают у девочек.

III. Врожденные сужения (10% случаев аноректальных аномалий) заднего прохода, прямой кишки, заднего прохода и прямой кишки одновременно. Чаще встречаются у мальчиков.

IV. Атрезии:

А – простые (17% случаев аноректальных пороков, чаще у мальчиков) в виде прикрытого анального отверстия, атрезии анального канала, атрезии анального канала и прямой кишки, атрезии прямой кишки;

Б – со свищами (50% случаев) в половую, мочевую систему или промежность;

В – казуистика (врожденная клоака, атрезия и удвоение прямой кишки и др.).

Эпидемиология аноректальных пороков. Основными источниками данных по популяционной частоте и другим эпидемиологическим характеристикам аноректальных пороков являются регистры врожденных пороков развития, которые позволяют анализировать большие массивы данных, обеспечивая статистически достоверные оценки популяционных характеристик пороков развития, в том числе и редких. Один из первых обзоров по частотам

аноректальных аномалий развития, полученным в более ранних исследованиях, был сделан E. D. Smith. Диапазон частот АРП составил от 1,7 до 5,7 на 10000 детей [147]. По данным международного исследования, в ходе которого были проанализированы три базы данных из Центрально-восточной Франции, Швеции и Калифорнии, средняя частота составила 3,4 на 10000 детей, причем между тремя популяциями наблюдались значимые различия [86]. Результаты одного из самых крупных исследований аномалий анального отдела кишечника были опубликованы в 2001 году. В работе были представлены данные 33 регистров, входящих в систему европейского объединенного регистра EUROCAT, за период с 1980 по 1994 годы [52]. Общее число рождений за этот период времени составило 4618840. Случаи аномалий аноректальной части пищеварительной системы учитывались среди живорожденных, мертворожденных и элиминированных плодов с пороком, выявленным пренатально. Таким образом, число случаев всех аномалий аноректального отдела составило 1846с общей частотой 4,05 на 10000 рождений. В 1174 случаях (63,7%), помимо АРП, присутствовали одна или более аномалий других органов и систем. Среди этих случаев были выявлены генные и хромосомные синдромы, ассоциации, следствия и неклассифицированные комплексы пороков развития. Остальные 672 (36,4%) случая были изолированными аномалиями с частотой 1,47 на 10000 родов. Атрезия анального отверстия была самой многочисленной группой и была выявлена в 1425 случаях, что составило 3,13 на 10000 рождений. В этой группе изолированная атрезия заднего прохода присутствовала в 507 случаях, что составляет 75,5% от всех изолированных аномалий заднего прохода и, соответственно, частота равна 1,11 на 10000 рождений. В данной работе была проведена оценка частот разных типов пороков анального отдела. Из 507 случаев атрезии ануса в 456 случаях (89,9%) имела место подлеваторная атрезия, а в 51 случае (10,1%) – надлеваторная атрезия. 52,9% надлеваторных атрезий и 37,3% подлеваторных атрезий были осложнены свищом. Другие аномалии включали стеноз заднего прохода (3,4%), эктопию заднего прохода (14,7%), врожденный анальный свищ без атрезии или стеноза заднепроходного отверстия (5,0%) и персистирующую клоаку (1,3%). При

сравнении частот между регистрами, принявшими участие в исследовании, выявлены колебания оценок частот аномалий анального отдела. Так, общая частота всех аномалий анального отдела колебалась от 1,14 (Люксембург) до 6,13 (Финляндия) на 10000 детей. А частота изолированных форм аномалий заднего прохода колебалась от 0,42 (регистр Загреба) до 3,48 (Мейнц) на 10000 рождений. Кроме того, исследование A. Cuschieri and EUROCAT Working Group выявило значительные вариации в относительной доле различных типов аномалий развития заднего прохода между реестрами [52]. Следует отметить, что в этом исследовании было выявлено преобладание лиц мужского пола среди детей с атрезией и стенозом заднего прохода и выраженное преобладание лиц женского пола среди детей с аноректальным свищом и эктопией заднего прохода без атрезии. Преобладание мужского пола над женским было выше при надлеваторной атрезии (6,67М:1Ж), чем при подлеваторной атрезии (2,25М:1Ж). В отличие от этого, при атрезии, осложненной свищем (как надлеваторной, так и подлеваторной), не было выраженной разницы в распределении по половому признаку (1,08 и 1,01 соответственно). Показано, что средняя продолжительность гестационного периода и средняя масса тела при рождении были значительно ниже при персистирующей клоаке, чем при других изолированных аномалиях развития заднего прохода. Высокий относительный риск наблюдался для матерей старше 35 лет в случае надлеваторной атрезии, неосложненной свищом.

В 2002 году были опубликованы данные эпидемиологического исследования атрезии ануса на Гавайях [74]. За 14-летний период (1986–1999 гг.) было выявлено 124 случая атрезии анального отдела, что составило 4,38 на 10000 рождений. Из них 28 случаев или 23% были изолированными пороками. Распределение частот АА по годам не выявило изменений во времени, колебания частот носили случайный характер. В одной из провинций Китая частота аноректальных аномалий составила 4,3 на 10000 рождений. В течение 12 лет с 1998 по 2009 годы частота пороков этой группы остается стабильной [158]. В недавно опубликованном исследовании, проведенном в Саудовской Аравии, суммарная частота всех аноректальных аномалий за 13-летний период (1998–2010 гг.)

составила 9,94 на 10000 рождений [13], что превышает оценки частот, полученные в странах Европы, Америки и Китая.

В целом, частота атрезий аноректального отдела, как показано в большом числе проведенных работ, колеблется в интервале от 2 до 5 на 10000 рождений [52; 141; 46; 22]. Ни в одном долговременном исследовании не выявлено временных трендов частоты аноректальных аномалий.

Этиология пороков аноректального отдела. Одной из основных задач исследований по изучению аноректальных аномалий является изучение этиологии порока, поскольку знание причин возникновения врожденной аномалии важно для профилактики и снижения риска развития данной врожденной аномалии. Однако, несмотря на многочисленные исследования, до настоящего времени этот вопрос остается открытым. Как и для большинства изолированных форм врожденных пороков развития, предполагается, что аноректальные пороки имеют мультифакториальную природу, т.е. в их происхождении принимают участие как наследственные, так и средовые факторы [38]. Роль и степень влияния генетических факторов в происхождении порока изучаются, как известно, с помощью семейных исследований, а также экспериментальных работ.

Еще в 50-е годы XX века было показано, что для сибсов пациентов с аноректальными пороками повышен повторный риск, который составляет примерно 1 на 100 по сравнению с частотой в общей популяции, равной 1 на 5000. D. Landau и соавторы (1997) описали семью, в которой в 3-х поколениях было 4 больных с аноректальными аномалиями [94]. Вертикальная передача порока в ряду поколений и наличие больных мужского и женского пола позволило сделать предположение об аутосомно-доминантном типе наследования. В одном из самых крупных исследований роли генетических факторов в этиологии аноректальных пороков (АРП) был проведен семейный анализ 1606 пациентов с АРП, среди которых 24 пациента имели других родственников с аналогичным пороком развития, что составило 2,4%. Кроме того, было показано, что величина повторного риска зависит от типа порока: риск выше при наличии промежностной или вестибулярной фистулы [91]. В других работах доля повторных случаев АРП среди

родственников первой и второй степени родства пробандов колебалась от 2 до 8 %, что выше, чем можно было бы ожидать для случайных событий [141; 91; 104].

Прямым доказательством участия генетических факторов в этиологии АРП была бы идентификация генов, вовлеченных в развитие порока. Для этого проводятся исследования по поиску мутантных генов, ответственных за развитие порока, или генетических полиморфизмов, предрасполагающих к развитию аномалии. Из экспериментальных исследований и данных эмбриологии известно, что в эмбриогенезе важную роль играют белки сигнальных путей (*SHH*, *WNT*, *FGF*, *GLI*), а также белки-морфогены (*BMP*). Именно гены, участвующие в реализации сигнальных путей и контролирующие процессы пролиферации, миграции и дифференциации, стали объектами генетических исследований АРП. Было показано, что у пациентов с АРП наблюдается сниженная экспрессия генов *SHH*, *GLI* и *BMP* [56]. Было выдвинуто предположение об ассоциации несиндромальных форм АРП с однонуклеотидными полиморфизмами (SNP) в регуляторных участках генов *SHH*, *GLI* и *BMP* [20], но это предположение в ходе исследования не подтвердилось. В работе Moore и Zaahl (2007) были выявлены ассоциации трех SNP с разными формами АРП: SNP 178G/A преобладал у пациентов женского пола с АРП с вестибулярной фистулой, SNP 702C/T преобладал среди пациентов с пузырьно-ректальной фистулой и SNP 831 G/A – среди пациентов с бульбарной фистулой [112]. Однако поскольку эти исследования проведены на маленьких выборках, необходимо проведение дальнейших исследований для подтверждения результатов.

Гены-кандидаты для молекулярно-генетических исследований отбираются также на основании результатов экспериментальных данных и изучения моногенных синдромов с АРП и других врожденных аномалий толстого кишечника с известной этиологией. Известно, что в эмбриогенезе кишечной трубки принимают участие гомеобоксные гены, что послужило основанием для их изучения при аномалиях кишечника. При секвенировании гомеобоксного гена *CDX1* у 108 больных с АРП были выявлены мутации этого гена в гетерозиготном состоянии, которые не были обнаружены в контроле [114]. *CDX1* – это фактор

транскрипции, участвующий в регуляции пролиферации и дифференциации эмбриональной кишечной ткани и регулируемый WNT сигнальным путем [164]. Предполагается, что аномальное функционирование SHH и WNT сигнальных путей играет роль в возникновении несиндромальных АРП.

Для выявления факторов, участвующих в возникновении болезни, были проведены исследования с применением полногеномного секвенирования (GWAS). К настоящему времени известна одна небольшая по объему работа, в которой в выборке из 175 пациентов с АРП, не было выявлено никаких общих SNP, ассоциированных с АРП [83]. Однако были обнаружены потенциальные регионы-кандидаты путем выявления повышенной частоты делеций и дупликаций. Несмотря на предварительный характер результатов проведенных исследований, они указывают на участие генетических факторов в этиологии АРП.

Гораздо большее внимание было уделено роли средовых факторов риска в этиологии АРП. В первую очередь изучалось влияние таких факторов как возраст родителей, порядковый номер родов, масса тела при рождении [38]. Относительно возраста родителей в большинстве работ не выявлено увеличения риска АРП с возрастом родителей [81]. Однако в двух работах показана ассоциация между АРП и старшим возрастом матери [47; 33]. В то же время в ряде работ был показан повышенный риск АРП при первой беременности [104; 21; 20]. Описаны ассоциации между АРП и преждевременными родами и низкой массой тела при рождении [74; 105], хотя эти факторы вряд ли являются причиной развития порока, но они могут быть связаны общими патогенетическими путями. В нескольких исследованиях было показано значимое повышение риска АРП при использовании вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [86; 24; 26; 128]. Однако есть и работы, в которых повышение риска АРП при ВРТ не выявляется.

Во многих исследованиях проводилось изучение влияния болезней матери на риск АРП. Повышенные риски были выявлены для матерей с ожирением, с сахарным диабетом [131; 105; 55; 157]. Роль других заболеваний матери в развитии АРП изучена меньше и результаты носят противоречивый характер. Это касается таких состояний, как хроническая гипертония матери, преэклампсия, гипертермия,

простудные заболевания и ОРЗ во время беременности [81]. В одном крупном исследовании в Европе было показано повышение риска АРП при материнской эпилепсии [21].

Безусловно, особое значение имеют исследования, направленные на выявление влияния различных лекарственных препаратов на риск развития АРП. Прием матерью таких препаратов, как анальгетики, антипиретики, антибиотики, антигистаминные препараты, противогрибковые препараты, барбитураты не приводит к повышению риска АРП [12; 162; 23; 86]. В то же время в трех работах выявлено повышение риска АРП при приеме женщиной бензодиазепа в критические периоды эмбриогенеза [11; 146], но в двух других работах не выявлено [10]. Как видим, практически все данные носят противоречивый характер, невысока надежность полученных результатов, поскольку большинство из исследований базируется на больничных записях и ретроспективно собранных данных. В целом, оценить влияние лекарственных препаратов на риск возникновения АРП достаточно сложно.

Не менее важным является изучение вредного воздействия производственных и бытовых факторов. В ряде работ было показано вредное влияние пренатального воздействия промышленных чистящих средств, растворителей. Так, Herdt-Losavio и соавт. обнаружили значимо повышенный риск рождения ребенка с АРМ у матерей, работающих уборщицами (OR, 1,82; 95% CI, 1,06-3,10). В большинстве исследований связь между курением матери до или во время беременности и рождением детей с АРП не обнаружена [165; 141; 88; 104]. Из четырех работ, изучавших употребление матерью алкоголя, только в исследовании Yuan и соавт. обнаружена значимая связь с АРМ (OR, 4,77; 95% CI, 1,39-16,38). Только в одной работе была выявлена связь между риском развития АРП и приемом матерью наркотиков. Forrester и Merz обнаружили значимое повышение относительного риска при употреблении марихуаны (OR, 10,57; 95% CI, 2,87-38,96), а также кокаина (OR, 6,01; 95% CI, 1,05-34,27).

Таким образом, к факторам, для которых во многих исследованиях показана связь с возникновением порока, относятся использование вспомогательных

репродуктивных технологий, многоплодные беременности, преждевременные роды, низкая масса тела при рождении, избыточный вес матери, сахарный диабет у матери, а также воздействие на материнский организм профессиональных вредностей (растворители). Противоречивые сведения о связи с АРП получены для таких факторов, как применение гормональных препаратов для стимуляции овуляции, противогрибковых препаратов, а также первые роды, гипертермия во время беременности. Факторы, для которых не выявлена ассоциация с АРП, включают противозачаточные средства, диабет беременных, хроническая гипертензия, применение антимикробных препаратов и антибиотиков, курение во время беременности и дефицит массы тела матери.

Клиническая характеристика АРП. Аноректальные пороки развития представляют собой сложную группу врожденных аномалий с широким спектром фенотипических проявлений. Выделяют изолированные формы АРП и аномалии аноректального отдела, сочетанные с другими пороками развития. Изолированные или несиндромальные формы разделяют по степени выраженности дефекта – от умеренного стеноза заднего прохода, атрезии заднего прохода с или без свища, до персистирующей клоаки или экстрофии клоаки.

Как уже было отмечено выше, более чем в половине случаев АРП встречаются в сочетании с одним или более пороками развития других органов и систем. Случаи сочетаний АРП с другими пороками разделяют на следующие группы: синдромальные формы, включая синдромы хромосомной и генной этиологии, ассоциации и неклассифицированные комплексы врожденных пороков развития.

Хромосомные синдромы. Хорошо известна ассоциация АРП с синдромом Дауна (трисомия хромосомы 21). По разным данным частота АРП при синдроме Дауна колеблется от 2 до 5%. Интересно, что в абсолютном большинстве случаев синдрома Дауна встречается атрезия ануса без свища. С меньшей частотой (до 1%) АРП встречаются при трисомии 13 и 18 (синдромы Патау и Эдвардса). Анализ литературы и баз данных по хромосомной патологии (ECARUCA) показал, что АРП описаны при многочисленных структурных хромосомных аномалиях

практически всех пар хромосом. Предполагается, что эти хромосомные аномалии могут быть использованы для поиска генов, участвующих в формировании аноректального канала [103].

Генные синдромы. К настоящему времени известно более 40 синдромов, при которых описаны аномалии аноректального отдела (ОММ). АРП были описаны при синдромах Курарино, Таунса-Брокса, Ивемарка, Паллистера-Холл, Кауфмана-МакКьюсика и других моногенных синдромах с МВПР.

Наиболее известным примером синдромальной формы АРП является синдром Курарино, характеризующийся триадой симптомов: агенезия крестцовой области, наличие пресакрального опухолевого образования (переднее менингоцеле или тератома или дермоид) и аноректальные аномалии. Другие аномалии включают ректо-вагинальную фистулу, удвоение мочеточника, гидронефроз, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, двурогую матку и нейрогенный мочевой пузырь. Тип наследования синдрома – аутосомно-доминантный. У пациентов как с унаследованной, так и спорадической формами синдрома Курарино выявлена мутация гомеобоксного гена HLXB.

Синдром Таунса-Брокса характеризуется сочетанием аномалий ушных раковин со смешанной формой тугоухости, пороками развития кистей (аномалии большого пальца, полидактилия и др.) и стенозом или атрезией аноректального отдела. Тип наследования – аутосомно-доминантный.

Синдром Паллистера-Холл. При этом синдроме описана гамартобластома гипоталамуса, черепно-лицевые аномалии, синдактилия и постаксиальная полидактилия, пороки развития почек и легких, атрезия аноректального отдела кишечника. Тип наследования – аутосомно-доминантный.

Ассоциации с АРП. Как известно, ассоциация ВПР – это часто встречающееся сочетание определенных пороков развития, но этиология этих состояний неясна. Наиболее известной ассоциацией с поражением нижнего отдела пищеварительной системы является VACTERL-ассоциация. Основными ее симптомами являются аномалии позвонков (70%), атрезии анального прохода (80%), атрезии пищевода (70%), врожденные пороки сердца (53%), пороки

развития конечностей (65%) и аномалии почек (53%). Ассоциация OEIS – очень редкая комбинация пороков, включающая омфалоцеле, экстрофию клоаки, неперфорированный анус и дефекты позвоночника.

Неклассифицированные комплексы врожденных пороков развития. У пациентов с АРМ нередко обнаруживаются пороки развития других органов и систем, сочетание которых не укладывается в картину известных синдромов. Сопутствующие аномалии в основном представлены пороками мочеполовой системы (49%), скелетно-мышечной системы (43%), черепно-лицевыми аномалиями (34%), аномалиями сердечно-сосудистой системы (27%), пороками развития пищеварительного тракта (18%) и пороками дыхательной и нервной систем (12%). Отметим, что проведенные исследования указывают на то, что сочетание пороков чаще возникает при «высоких» аномалиях, которые являются сложной патологией, с трудом поддаются лечению и имеют плохой прогноз в отношении функции, чем при «низких» аномалиях, которые вызывают меньше трудностей, лучше поддаются лечению и имеют хороший прогноз в отношении функции. В целом, высокая частота сочетаний ВПР с аноректальными пороками требует большего внимания к таким случаям как с точки зрения диагностики состояния, так и выбора тактики лечения.

Таким образом, на основании анализа литературы можно сказать, что современными направлениями в изучении врожденных пороков развития является изучение эпидемиологии конкретных пороков развития, что дает возможность получения популяционных характеристик пороков, особенностей их распространения, выявления факторов риска, а также молекулярно-генетические исследования по выявлению генов-кандидатов, участвующих в развитии пороков. Учитывая сказанное, становится очевидным актуальность проведения комплексных исследований врожденных пороков развития, что в конечном итоге может помочь в изучении причин происхождения ВПР.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведение настоящего исследования было одобрено Комитетом по биомедицинской этике ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова.

2.1 Общая характеристика выборки

Материал и объект исследования. Материалом для настоящего исследования послужили данные эпидемиологического мониторинга ВПР 30 региональных регистров, относящихся к категории популяционных, и соответствующих административно-территориальным единицам РФ. Для получения базовых (популяционных) частот или базовых линий в соответствии с рекомендациями европейской системы EUROCAT необходима реализация двух критериев: общее число рождений должно быть более 100000 и продолжительность наблюдения не должна быть менее 5 лет. Учитывая эти условия, в исследование были включены следующие области: Архангельская, Брянская, Волгоградская, Иркутская, Калужская, Кировская, Красноярский край, Курская, Липецкая, Московская, Нижегородская, Новосибирская, Омская, Оренбургская, Пермская, Рязанская, Самарская области, Санкт-Петербург, Саратовская, Сахалинская, Свердловская области, Ставропольский край, Тамбовская, Тюменская области, Удмуртская республика, Ярославская область. Республики: Башкортостан, Саха (Якутия), Чувашская, Северная Осетия-Алания.

Все случаи ВПР регистрировались в режиме настоящего времени, учитывались все дети как с изолированными, так и множественными врожденным пороками, чьи родители жили в пределах территориальных границ действия региональных систем мониторинга врожденных пороков развития. В обязательном порядке регистрации подлежали все случаи ВПР у живорожденных и мертворожденных детей с массой тела более 500 г при сроке беременности от 22-х недель, что соответствует международным стандартам при проведении мониторинга врожденных пороков развития.

Сбор данных проводился унифицировано в соответствии с рекомендациями по проведению мониторинга врожденных пороков. Для полного выявления всех случаев пороков использовались множественные источники данных: роддома, детские поликлиники и стационары, патологоанатомические отделения.

Объектом данного исследования были новорожденные дети с атрезией пищевода и аноректального отдела – пороками, входящими в группу пороков обязательного учета. Для кодирования пороков использовался МКБ 10 пересмотра. В исследование включались только случаи атрезии пищевода без свища (Q39.0) и атрезии пищевода с трахеопищеводным свищом (Q39.1). Случаи врожденного трахеопищеводного свища без атрезии и стеноз пищевода не включались в исследование. Аноректальные пороки включали четыре вида порока: врожденные отсутствие, атрезия и стеноз прямой кишки со свищом (Q42.0); врожденные отсутствие, атрезия и стеноз прямой кишки без свища (Q42.1); врожденные отсутствие, атрезия и стеноз заднего прохода со свищом (Q42.2); врожденные отсутствие, атрезия и стеноз заднего прохода без свища (Q42.3). При мониторинге не учитывались случаи пороков, являвшиеся частью хромосомных (кроме синдрома Дауна) или известных моногенных синдромов.

Информация о ребенке включала сведения о половой принадлежности, состоянии при рождении, массе тела при рождении, возрасте матери, порядковом номере родов. Также при наличии нескольких пороков, приведено подробное описание фенотипических характеристик, на основании которых проводилась диагностика выявленного случая. Выбор данных параметров обусловлен тем, что они позволяли осуществить анализа частот врожденных пороков и могли быть получены из медицинских документов для всей выборки новорожденных, а не только для детей с пороками развития, что необходимо для получения знаменателя при определении популяционной частоты. Поэтому каждое извещение о ребенке с ВПР обязательно должно было содержать всю требуемую информацию. Сведения, полученные из региональных баз данных, вводились в единую базу данных в отделе информационных технологий и мониторинга ОСП НИКИ педиатрии им. Академика Ю.Е. Вельтищева. Следственно, вся первичная информация на ребенка

находилась в объединенном регистре, включая и описание его фенотипических характеристик, что дало возможность провести анализ фенотипов детей заочно. Информация, содержащаяся в объединенной базе данных, деперсонифицирована, т.е. не включает данные, позволяющие персонифицировать каждый конкретный случай.

В анализ включены все случаи ВПР, зарегистрированные на изучаемых территориях за период наблюдения продолжительностью 13 лет – с 2000 по 2012 годы. Всего за анализируемый период получены сведения о 1588 случаях атрезий пищевода и 1348 случаев атрезий аноректального отдела.

Для расчета частот пороков развития необходимы данные по общему числу рождений в регионах по годам. На ежемесячной основе сведения об общем числе родившихся детей в определенном регионе (от города до района) поступали из родильных домов в региональные регистры. Как для всех новорожденных, так и на ребенка с врожденным пороком, отдельно в группах живо- и мертворожденных детей представлено распределение всех новорожденных по полу, массе тела при рождении, возрасту матери и паритету родов. В таблице 1 приведены данные по числу рождений по годам и регионам.

Как было сказано выше, мониторинговый регистр не учитывает случаи известных синдромов, что не позволяет определить долю изучаемых пороков развития в составе синдромов наследственной природы. В связи с этим для оценки доли синдромальных случаев в структуре атрезий пищеварительного тракта и для проведения клинико-генеалогического исследования нами была сформирована выборка (по историям болезней) пациентов с атрезиями желудочно-кишечного тракта из детских клиник Москвы и МОНКИ. Всего было выявлено 113 случаев атрезий ЖКТ. В 7 случаях диагноз атрезии не подтвердился. Таким образом, в анализ было включено 106 пробандов с ВПР: 39 детей с атрезией пищевода и 67 детей с атрезией аноректального отдела. Для получения клинико-генеалогических данных были обследованы родители и сибсы пробандов с атрезиями пищевода и аноректального отдела.

Таблица 1 – Количество рождений за период с 2000 по 2012 годы по регионам

Регионы	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
Архангельская обл.	12133	13345	14037	14459	13388	13940	12709
Брянская обл.	10714	10913	11439	12406	12527	12082	12191
Волгоградская обл.	12350	11429	20400	25202			22182
Иркутская обл.	36441	23101	26016	23902	21089	21352	
Калужская обл.	10810	7376	6968	7994	5938	6982	9044
Кировская обл.	12454		12162	14189	14660	13576	13696
Красноярский край	25050	28724	30500	31842		29945	29552
Курская обл.	12619	10445	10565	10934		10196	10486
Липецкая обл.	13014	10001	10897	9988	10897	11137	10784
Московская обл.	43461	43456	50146	53374	54716	53744	51225
Нижегородская обл.	29526	27600	29305	30656		23400	24669
Новосибирская обл.	28500	28644			27968	25401	25967
Омская обл.	21999	9950	20040	19831	11052	20144	20240
Оренбургская обл.	23005	21144	24991	19670	24665	22239	23152
Пермская обл.	20746	43078	30783	31267	31446	29584	30054
Рязанская обл.	8798	8982	6816	6956	9481	9284	9783
Самарская обл.	25861	27330	30367	32298	32866	31572	32212
Санкт-Петербург	34642	36662	39477	42199	41836	41446	42396
Саратовская обл.		28649	23108	22356	27261		21330
Саха (Якутия)	15669	9676	11299			11498	12375
Сахалинская обл.	5288	5305	7448		5940	6034	5892
Свердловская обл.	37917	36802	44003	40549	40549	44226	45573
Ставропольский край	5620	8596	7893	6465	10145	12383	10472
Тамбовская обл.	9531						
Тюменская обл.	12638	11448	15070	15361	16353		
Ярославская обл.	10163	11278	12114	12726	13053	12249	12378
Республики							
Башкортостан	41116	42217	48427	47544			41085
РСО-Алания		7551	8293	8337	8135	7972	8565
Удмуртская республика	16264	16578		18091	18440	17240	17650
Чувашская республика	15697	9222	12712	53742	12638	13107	13747
ВСЕГО	552026	549502	565276	612338	465043	500733	569409

Окончание таблицы 1

Регионы	2007	2008	2009	2010	2011	2012	Всего
Архангельская обл.	13403	15271	13888	15405	14896	12335	179209

Брянская обл.	13316	14378	14390	13824	13833	14410	166423
Волгоградская обл.			28912	28253	27719	28304	204751
Иркутская обл.	34847	37786	38333	36441		38193	337501
Калужская обл.	10022	10668	10459	10810	10929	11541	119541
Кировская обл.	14961	15367	15479	15519	15822	17122	175007
Красноярский край	31433	34431	35699	36893	36786	39850	390705
Курская обл.	11378	11743	12489	12619	12755	13097	139326
Липецкая обл.	11404	12809	12837	13014	9792	13709	150283
Московская обл.	54531	64678	64004	67849	66962	74502	742648
Нижегородская обл.	32353	32498	34876	34437	25189		324509
Новосибирская обл.	26085	25967	35665	35038	36200	32874	328309
Омская обл.	20955	21762	19860	21999	20087	21913	249832
Оренбургская обл.			26992	28083	28349	28583	270873
Пермская обл.	17118	35094	35727	36930	36070	37853	415750
Рязанская обл.	10240	10289		11389	11015	11723	114756
Самарская обл.	34071	36842	36738	37703	36783	39954	434597
Санкт-Петербург	46893	49371	53090	55974	54913	57625	596524
Саратовская обл.	23734	21752			26766	27960	222916
Саха (Якутия)	13417		15648	15669	14924	19543	139718
Сахалинская обл.	6137	6345	6213	6034	5813	6284	72733
Свердловская обл.	49168	52975	55479	55347	55984	59773	618345
Ставропольский край	15387	18579	16500	17509	16861	18931	165341
Тамбовская обл.	9957	9939	9934	10123	9808	10219	69511
Тюменская обл.	21017	20469	21175	24602	24992	27445	210570
Ярославская обл.	13104	13509	12891	14181	14266	13911	165823
Республики							
Башкортостан	47517	55136	53607	56945	55217	59704	548515
РСО-Алания	9814	10183	10183	10403	10546	10802	110784
Удмуртская республика	19829	20662	21254	21934	21904	23604	233450
Чувашская республика	15298	14953	15979	15697	16017	17099	225908
ВСЕГО	627389	673456	728301	760624	731198	788863	8124158

2.2 Клиническая характеристика

Для изучения аллельного полиморфизма генов II фазы детоксикации ксенобиотиков у детей с изолированной формой АП в исследование включены 130 детей различного возраста: 39 детей в возрасте от периода новорожденности до 17 лет с атрезией пищевода (включая больных с трахеопищеводным свищом и без свища), матери которых во время беременности не потребляли табак или алкоголь. Группой контроля послужили образцы ДНК, полученных у 91 ребенка без АП. Все

родители (русской национальности) давали согласие на использование материала в соответствии с требованием этического комитета. Критерием исключения явились случаи АП, которые отнесены к классифицированным состояниям (VACTERL ассоциация, синдромы Таунса-Брокса, Паллистера-Холл, Фейнгольда, синдром Дауна и др.), а также случаи неклассифицированных комплексов ВПР. Биологический материал детей получали неинвазивным методом: образцы ДНК для последующего исследования полиморфизмов двух генов II фазы детоксикации ксенобиотиков (*GSTT1* и *GSTM1*) получали из клеток буккального эпителия методом фенол-хлороформной экстракции.

2.3 Методы исследования

Клинико-генеалогический метод. Метод использовался при проведении выборочного исследования. Все пробанды были осмотрены для выявления фенотипических особенностей, малых аномалий развития и крупных пороков. Для каждого пробанда с АП и АРП проводился сбор генеалогических данных с составлением родословной.

Методы статистического анализа данных:

1. Расчеты частоты ВПР велись как отношение числа мертворожденных и живорожденных детей с ВПР к общему числу мертво- и живорожденных и рассчитывались на 10000 рождений:

$$f = n / N \times 10000, \quad (1)$$

где f – частота врожденного порока,

n – число живо- и мертворожденных детей с данным ВПР,

N – общее число рождений.

При расчете суммарных частот по всем выявленным порокам и по выбранной группе из 6 видов пороков (Q39.0, Q 39.1, Q42.0, Q42.1, Q42.2, Q42.3) полученное отношение умножалось на 10000 рождений.

2. Расчеты базовых частот. Основным фоновым показателем в анализе является базовая линия (или базовая частота) АП и АРМ, которая рассчитывается в зависимости от времени наблюдений и числа рождений в регионе за несколько

лет. Базовая частота может быть рассчитана периодом наблюдений более 5 лет или в регионах с общим числом рождений, превышающим 100000. В данном исследовании анализируемые регионы соответствуют изложенным критериям.

$$p = n : N_t, \quad (2)$$

где p – частота признака;

n – число детей с заданным признаком (пороком развития).

N_t – общее число наблюдений (число рождений за единицу времени).

Средняя ошибка частоты (Sp) рассчитывалась по формуле

где $q = 1 - p$.

Доверительные границы для частоты рассчитываются по формуле

$$p - tsp \leq p_0 \leq p + tsp.$$

Для 95% доверительного интервала $t = 1,96$.

Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

3. Расчеты относительных рисков. Для выявления факторов, которые могут препятствовать или способствовать развитию заболевания, проводилось сравнение значений показателей в разных группах, одна из которых испытывает воздействие исследуемого фактора, а другая – нет. Следовательно, относительный риск – это отношение частоты изучаемого признака в группе, подверженной воздействию фактора риска к его частоте в группе без фактора риска и рассчитывается по формуле:

$$RR = fo / fc, \quad (3)$$

где fo – показатель частоты признака при наличии фактора риска;

fc – показатель частоты признака при отсутствии фактора риска.

Разница между значениями показателей в этих группах выражается через относительный риск (RR – relation risk). Относительный риск указывает, во сколько раз увеличивается или уменьшается данный показатель при воздействии исследуемого фактора. RR может изменяться от 0 (в случае, когда порок встречается только в группе, не подверженной воздействию испытываемого фактора) до ∞ (если порок развития наблюдается только в группе, подверженной воздействию исследуемого фактора) и равен 1 лишь в том случае, если фактор не

влияет на развитие болезни (т.е. значения показателей в обеих группах равны). Относительные риски и частоту пороков рассчитывали для пола пораженного, массы тела при рождении, возраста матери, порядкового номера родов. Так как данные по этим параметрам были получены не для всех случаев, число, использованных в анализе случаев, не равно общему числу зарегистрированных пороков.

4. Доверительный интервал (CI – confidence interval) – это интервал значений, в пределах которого с вероятностью 95% находилось ожидаемое значение рассматриваемого параметра. Доверительные интервалы определялись в предположении, что распределение числа пороков подчинено распределению Пуассона.

5. Для того, чтобы провести оценку достоверности различий частот ВПР по регионам и по годам применялся непараметрический критерий согласия χ^2 .

6. Один из наиболее распространенных методов прогнозирования заключается в экстраполяции, т.е. в продлении в будущее тенденции наблюдавшейся в прошлом. Экстраполяция тенденций динамических рядов сравнительно широко применяется в практике в силу ее простоты, возможности осуществления на основе относительно небольшого объема информации, наконец, ясности принятых допущений. Отсутствие иной информации помимо отдельно рассматриваемого динамического ряда часто оказывается решающим при выборе этого метода прогнозирования. При таком подходе к прогнозированию предполагается, что размер признака, характеризующего явление, формируется под воздействием множества факторов, причем не представляется возможным выделить порознь их влияние. В связи с этим ход развития связывается не с какими-либо конкретными факторами, а с течением времени.

Для прогнозирования динамики аномалий пищеварительной трубки на последующие 3 года нами была использована программа «Математическое моделирование динамических изменений здоровья населения». В основу математического аппарата был положен метод наименьших квадратов (МНК), с учетом выявленных весов уровней временного ряда для однофакторных явлений

[9]. Необходимо отметить, что МНК, будучи проще метода Чебышева по вычислительной процедуре, обладает тремя недостатками: нет твердой гарантии в самом факте корреляции между случайными величинами; для выбора наилучшей модели необходимо найти два десятка вариантов, что значительно увеличивает трудоемкость этого метода; коридор существования модели может быть заужен вследствие работы с усредненными данными [6].

Следует подчеркнуть, что выбор более правильного типа параболы определяется χ^2 . Любая из разработанных нами математических моделей отражает суть процессов с вероятностью более 95%, так как полученные значения χ^2 меньше $\chi^2_{\text{табл}}$.

Статистическое оценивание проводилось при помощи пакета специальных статистических программ SABER (Statistical Analysis Battery for Epidemiologic Research), созданных для анализа данных эпидемиологических исследований.

Картографическое моделирование. Специфичность содержания и оригинальная технология картографического подхода, который используется в данном исследовании, была в большей степени разработана отечественными исследователями [142; 1; 2]. При построении карт использовались ортогональные полиномы Чебышева I, II и III порядка, чья интерпретация более очевидна. На данный момент вопрос о том, адекватно ли применение математических моделей для анализа картографической информации считается решенным [8]. В данной методологии карта не просто способ передачи графической информации, это образная и знаковая модель действительности, т.е. является источником новых сведений о картографируемых признаках. В первом случае информация карты не превышала бы объем исходной информации. Картографический анализ отличается более высокой разрешающей способностью, чем известные нам статистические процедуры, потому как картографируемые поверхности нелинейно связаны с частотой специфического порока. Компьютерное картографирование частот отдельных форм врожденных пороков развития проведено с помощью оригинального программного пакета картографо-статистического анализа «GGMAG» [2]. В расчетах каждого из многочисленных узлов равномерной сетки

карты принимали участие как все обследованные регионы, так и регионы, находящиеся за «пределами видимости» карты. Включение данных проведено на картируемую территорию с помощью ортогональных полиномов 0 степени. Интервалы окрашены так, что при возрастании значений частоты пороков растет интенсивность окраски. Компьютерное картографирование данных по частотам врожденных пороков осуществлялось в лаборатории популяционной генетики человека ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» (заведующая лабораторией д.б.н. Е.В. Балановская) [3].

Молекулярно-генетические исследования. Молекулярно-генетические исследования проводили в лаборатории молекулярной генетики и клеточной биологии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России» (заведующий лабораторией к.б.н. Савостьянов К.В.). Идентификацию генотипов проводили в два этапа. На первом этапе методом ПЦР в режиме реального времени осуществляли детекцию гомозиготных делеций. Для детекции гомозиготных делеций в гене *GSTT1* использовали олигонуклеотиды GSTT1-del-F 5'-CCTTCAGAATGACCTCATG-3' и GSTT1-del-R 5'-GGACAAGTTCCTCCAGAA-3' и олигонуклеотидный зонд, содержащий флуорофор и тушитель флуоресценции GSTT1-del FAM-CCTTCCTTACTGGTCCTCACATCTC-BHQ1. Для детекции гомозиготных делеций в гене *GSTM1* использовали олигонуклеотиды GSTM1-del-F 5'-CAGGAAACAAGGTAAGGA-3' и GSTM1-del-R 5'-GCATCAAAGAGAAAGGAGG-3' с олигонуклеотидным зондом GSTM1-del FAM-CATCACCTCAAAGCGGGAGAT-BHQ1. В качестве контрольного фрагмента амплифицировали ген альбумина *ALB*. Амплификацию проводили на термоциклере «ABI StepOnePlus» («Applied Biosystems», США) в 10 мкл реакционной смеси AmpliTaq Gold 360 («Applied Biosystems», США), 500 нмоль праймеров («Евроген», Россия), 250 нмоль флуоресцентных зондов («ДНК-Синтез», Россия) и 50-100 нг геномной ДНК. Условия ПЦР: 95°C/2 мин. – 1-й цикл; 94°C, 10 с, 58°C, 60–39 циклов. Отсутствие флуоресцирующего сигнала указывала на гомозиготную делецию генов («0/0»).

На втором этапе проводили выявление гетерозиготных генотипов с помощью количественной ПЦР в режиме реального времени с использованием интеркалирующего красителя SYBR Green и олигонуклеотидов *GSTT1* gene-F-5'-ACTAGGTGCCACGTCGTGAAAGTCTGACAA-3' и *GSTT1* gene-R 5'-GACCCACCATATAAGCAGAA-3' для гена *GSTT1* и *GSTM1* gene-F 5'-TGCCACGTCGTGAAAGTCTGACAA-3' и *GSTM1* gene-F 5'-ACAGCCAGGAGTGAGAGGAA-3' для гена *GSTM1*

Для сравнения частот генотипов и аллелей использовался критерий χ^2 с поправкой Йейтса. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$. Значение относительного риска (OR) развития АП при определенном генотипе рассчитывали по формуле $OR = (a/b) : (c/d)$ где а и b – количество больных с конкретным генотипом в группе детей с АП и в группе детей контрольной группы; и c/d – количество детей без анализируемого генотипа в группе больных и в контрольной группе. OR указан с 95 %-м доверительным интервалом. Значения $OR > 1$ указывают на возможную положительную ассоциацию с заболеванием.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Эпидемиологические характеристики атрезии пищевода

Популяционные частоты. Региональные и временные особенности. Основной задачей эпидемиологического мониторинга врожденных пороков развития является определение популяционных частот пороков развития, анализ их динамики во времени, определение региональных особенностей распространения. С этой целью был проведен статистический анализ базы данных мониторинга за 13 лет с 2000 по 2012 годы в 30 регионах РФ, проводящих мониторинг пороков с 2000 года. За анализируемый период времени общее число рождений, как было указано ранее, в изучаемых регионах составило 8124158, зарегистрированное суммарное число случаев атрезии пищевода составило 1588 случаев. Данные по числу и частотам атрезии пищевода представлены в таблицах 2 и 3. Из таблиц видно, что отмечаются как внутри-, так и межрегиональные вариации частот. В связи с малым числом случаев порока в каждом регионе по отдельным годам невозможно провести статистическую оценку получаемых результатов. Однако характер динамики частот порока в регионах указывает на их случайные колебания.

За 13-летний период наблюдения во всех регионах получен достаточный объем данных для определения базовых или накопленных частот, оценки которых представлены в таблице 2. Базовые частоты, как принято считать, являются истинными оценками частот в регионе, включающими возможные воздействия региональных тератогенных факторов и генетических характеристик популяции [89].

Общая частота АП составила 1,96 (95% CI 1,87-2,06) на 10000 рождений или 1 случай на 5102 рождений. На рисунке 1 представлены средние значения частот с доверительными интервалами по регионам.

Таблица 2 – Число случаев и частота атрезии пищевода

за 2000–2002 годы						
Регионы	00-02					
	Q39.0	f	Q39.1	f	Σ	F
Архангельская обл.	1	0,25	8	2,02	9	2,28
Брянская обл.	1	0,30	3	0,91	4	1,21
Волгоградская обл.	4	0,91	8	1,81	12	2,72
Иркутская обл.	16	1,87	16	1,87	32	3,74
Калужская обл.	3	1,19	4	1,59	7	2,78
Кировская обл.	3	1,22	2	0,81	5	2,03
Красноярский край	4	0,47	3	0,36	7	0,83
Курская обл.	5	1,49	1	0,30	6	1,78
Липецкая обл.	5	1,47	3	0,88	8	2,36
Московская обл.	16	1,17	20	1,46	36	2,63
Нижегородская обл.	6	0,69	9	1,04	15	1,74
Новосибирская обл.	9	1,57	7	1,22	16	2,80
Омская обл.	7	1,35	9	1,73	16	3,08
Оренбургская обл.	5	0,72	2	0,29	7	1,01
Пермская обл.	14	1,48	10	1,06	24	2,54
Рязанская обл.	4	1,63	0	0,00	4	1,63
Самарская обл.	11	1,32	19	2,27	30	3,59
Санкт-Петербург	4	0,36	6	0,54	10	0,90
Саратовская обл.	2	0,39	2	0,39	4	0,77
Саха (Якутия)	0	0,00	7	1,91	7	1,91
Сахалинская обл.	0	0,00	3	1,66	3	1,66
Свердловская обл.	10	0,84	11	0,93	21	1,77
Ставропольский край	4	1,81	6	2,71	10	4,52
Тамбовская обл.	1	1,05	0	0,00	1	1,05
Тюменская обл.	3	0,77	4	1,02	7	1,79
Ярославская обл.	2	0,60	1	0,30	3	0,89
Республики						
Башкортостан	7	0,53	14	1,06	21	1,59
РСО-Алания	0	0,00	3	1,89	3	1,89
Удмуртская республика	3	0,91	4	1,22	7	2,13
Чувашская республика	8	2,13	5	1,33	13	3,45
ВСЕГО	158	0,95	190	1,14	348	2,09

Продолжение таблицы 2

за 2003–2005 годы						
Регионы	03-05					
	Q39.0	f	Q39.1	f	Σ	F
Архангельская обл.	1	0,24	6	1,44	7	1,68
Брянская обл.	4	1,08	1	0,27	5	1,35
Волгоградская обл.	0	0,00	6	2,38	6	2,38
Иркутская обл.	8	1,21	8	1,21	16	2,41
Калужская обл.	1	0,48	2	0,96	3	1,43
Кировская обл.	2	0,47	7	1,65	9	2,12
Красноярский край	5	0,81	11	1,78	16	2,59
Курская обл.	2	0,95	1	0,47	3	1,42
Липецкая обл.	3	0,94	2	0,62	5	1,56
Московская обл.	11	0,68	15	0,93	26	1,61
Нижегородская обл.	4	0,74	8	1,48	12	2,22
Новосибирская обл.	5	0,94	5	0,94	10	1,87
Омская обл.	3	0,59	6	1,18	9	1,76
Оренбургская обл.	8	1,20	5	0,75	13	1,95
Пермская обл.	14	1,52	16	1,73	30	3,25
Рязанская обл.	1	0,39	3	1,17	4	1,56
Самарская обл.	5	0,52	9	0,93	14	1,45
Санкт-Петербург	7	0,56	10	0,80	17	1,35
Саратовская обл.	7	1,41	3	0,60	10	2,02
Саха (Якутия)	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Сахалинская обл.	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Свердловская обл.	4	0,32	26	2,07	30	2,39
Ставропольский край	5	1,72	7	2,41	12	4,14
Тамбовская обл.	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Тюменская обл.	0	0,00	3	0,95	3	0,95
Ярославская обл.	2	0,53	5	1,31	7	1,84
Республики						
Башкортостан	2	0,42	4	0,84	6	1,26
РСО-Алания	0	0,00	3	1,23	3	1,23
Удмуртская республика	5	0,93	8	1,49	13	2,42
Чувашская республика	4	0,50	3	0,38	7	0,88
ВСЕГО	113	0,72	183	1,16	296	1,88

Продолжение таблицы 2

за 2006–2008 годы						
Регионы	06-08					
	Q39.0	f	Q39.1	f	Σ	F
Архангельская обл.	0	0,00	11	2,66	11	2,66
Брянская обл.	5	1,25	1	0,25	6	1,50
Волгоградская обл.	4	1,80	1	0,45	5	2,25
Иркутская обл.	8	1,10	5	0,69	13	1,79
Калужская обл.	0	0,00	7	2,35	7	2,35
Кировская обл.	3	0,68	5	1,14	8	1,82
Красноярский край	3	0,31	16	1,68	19	1,99
Курская обл.	2	0,60	2	0,60	4	1,19
Липецкая обл.	2	0,57	1	0,29	3	0,86
Московская обл.	11	0,65	17	1,00	28	1,64
Нижегородская обл.	6	0,67	1	0,11	7	0,78
Новосибирская обл.	17	2,18	7	0,90	24	3,08
Омская обл.	8	1,27	2	0,32	10	1,59
Оренбургская обл.	2	0,86	0	0,00	2	0,86
Пермская обл.	10	1,22	14	1,70	24	2,92
Рязанская обл.	2	0,66	6	1,98	8	2,64
Самарская обл.	3	0,29	9	0,87	12	1,16
Санкт-Петербург	9	0,65	4	0,29	13	0,94
Саратовская обл.	9	1,35	1	0,15	10	1,50
Саха (Якутия)	1	0,39	3	1,16	4	1,55
Сахалинская обл.	0	0,00	3	1,63	3	1,63
Свердловская обл.	6	0,41	26	1,76	32	2,17
Ставропольский край	3	0,68	3	0,68	6	1,35
Тамбовская обл.	2	1,01	2	1,01	4	2,01
Тюменская обл.	2	0,48	5	1,21	7	1,69
Ярославская обл.	3	0,77	5	1,28	8	2,05
Республики						
Башкортостан	20	1,39	10	0,70	30	2,09
РСО-Алания	2	0,70	1	0,35	3	1,05
Удмуртская республика	5	0,86	3	0,52	8	1,38
Чувашская республика	5	1,14	2	0,45	7	1,59
ВСЕГО	153	0,82	173	0,93	326	1,74

Окончание таблицы 2

за 2009–2012 годы						
Регионы	09-12					
	Q39.0	f	Q39.1	f	Σ	F
Архангельская обл.	1	0,18	19	3,36	20	3,54
Брянская обл.	8	1,42	0	0,00	8	1,42
Волгоградская обл.	12	1,06	12	1,06	24	2,12
Иркутская обл.	7	0,62	16	1,42	23	2,04
Калужская обл.	2	0,46	5	1,14	7	1,60
Кировская обл.	1	0,16	10	1,56	11	1,72
Красноярский край	14	0,94	25	1,68	39	2,61
Курская обл.	4	0,78	8	1,57	12	2,35
Липецкая обл.	3	0,61	8	1,62	11	2,23
Московская обл.	21	0,77	22	0,80	43	1,57
Нижегородская обл.	9	0,95	2	0,21	11	1,16
Новосибирская обл.	7	0,50	8	0,57	15	1,07
Омская обл.	8	0,95	12	1,43	20	2,38
Оренбургская обл.	9	0,80	12	1,07	21	1,87
Пермская обл.	28	1,91	12	0,82	40	2,73
Рязанская обл.	1	0,29	7	2,05	8	2,34
Самарская обл.	6	0,40	19	1,26	25	1,65
Санкт-Петербург	34	1,53	13	0,59	47	2,12
Саратовская обл.	6	1,10	10	1,83	16	2,92
Саха (Якутия)	6	0,91	6	0,91	12	1,82
Сахалинская обл.	2	0,82	2	0,82	4	1,64
Свердловская обл.	6	0,26	44	1,94	50	2,21
Ставропольский край	5	0,72	8	1,15	13	1,86
Тамбовская обл.	2	0,50	7	1,75	9	2,25
Тюменская обл.	5	0,51	16	1,63	21	2,14
Ярославская обл.	5	0,90	2	0,36	7	1,27
Республики						
Башкортостан	24	1,06	32	1,42	56	2,48
РСО-Алания	3	0,72	4	0,95	7	1,67
Удмуртская республика	10	1,13	16	1,80	26	2,93
Чувашская республика	5	0,77	7	1,08	12	1,85
ВСЕГО	254	0,84	364	1,21	618	2,05

Таблица 3 – Базовые частоты атрезии пищевода в исследуемых регионах

Регионы	Всего						
	Q39.0	f	Q39.1	f	Σ	F	CI (95%)
Архангельская обл.	3	0,17	44	2,46	47	2,62	1,96-3,51
Брянская обл.	18	1,08	5	0,30	23	1,38	0,91-2,09
Волгоградская обл.	20	0,98	27	1,32	47	2,30	1,72-3,07
Иркутская обл.	39	1,16	45	1,33	84	2,49	2,05-3,16
Калужская обл.	6	0,50	18	1,51	24	2,01	1,34-3,01
Кировская обл.	9	0,51	24	1,37	33	1,89	1,33-2,67
Красноярский край	26	0,67	55	1,41	81	2,07	1,66-2,59
Курская обл.	13	0,93	12	0,86	25	1,79	1,21-2,67
Липецкая обл.	13	0,87	14	0,93	27	1,80	1,23-2,63
Московская обл.	59	0,79	74	1,00	133	1,79	1,51-2,13
Нижегородская обл.	25	0,77	20	0,62	45	1,39	1,03-1,87
Новосибирская обл.	38	1,16	27	0,82	65	1,98	1,55-2,54
Омская обл.	26	1,04	29	1,16	55	2,20	1,68-2,88
Оренбургская обл.	24	0,89	19	0,70	43	1,59	1,17-2,15
Пермская обл.	66	1,59	52	1,25	118	2,84	2,36-3,41
Рязанская обл.	8	0,70	16	1,39	24	2,09	1,39-3,14
Самарская обл.	25	0,58	56	1,29	81	1,86	1,49-2,33
Санкт-Петербург	54	0,91	33	0,55	87	1,46	1,18-1,81
Саратовская обл.	24	1,08	16	0,72	40	1,79	1,31-2,46
Саха (Якутия)	7	0,50	16	1,15	23	1,65	1,09-2,49
Сахалинская обл.	2	0,27	8	1,10	10	1,37	0,74-2,56
Свердловская обл.	26	0,42	107	1,73	133	2,15	1,81-2,56
Ставропольский край	17	1,03	24	1,45	41	2,48	1,82-3,38
Тамбовская обл.	5	0,72	9	1,29	14	2,01	1,19-3,42
Тюменская обл.	10	0,47	28	1,33	38	1,80	1,31-2,49
Ярославская обл.	12	0,72	13	0,78	25	1,51	1,01-2,24
Республики							
Башкортостан	53	0,97	60	1,09	113	2,06	1,71-2,49
РСО-Алания	5	0,45	11	0,99	16	1,44	0,88-2,37
Удмуртская республика	23	0,99	31	1,33	54	2,31	1,99-3,32
Чувашская республика	22	0,97	17	0,75	39	1,73	1,25-2,37
ВСЕГО	678	0,83	910	1,12	1588	1,96	1,87-2,06

Обозначения: f – частота отдельных форм АП, F – суммарная частота АП

Отмечаются статистически значимые отличия ($p=0,03$) в частоте порока между отдельными регионами. Минимальная частота порока наблюдалась в Сахалинской области – 1,37 (CI 0,74-2,56), максимальная – в Пермском крае – 2,84

(CI 2,36-3,41). В то же время не было выявлено значимых отличий частоты порока в регионах от его суммарной частоты по всем регионам.

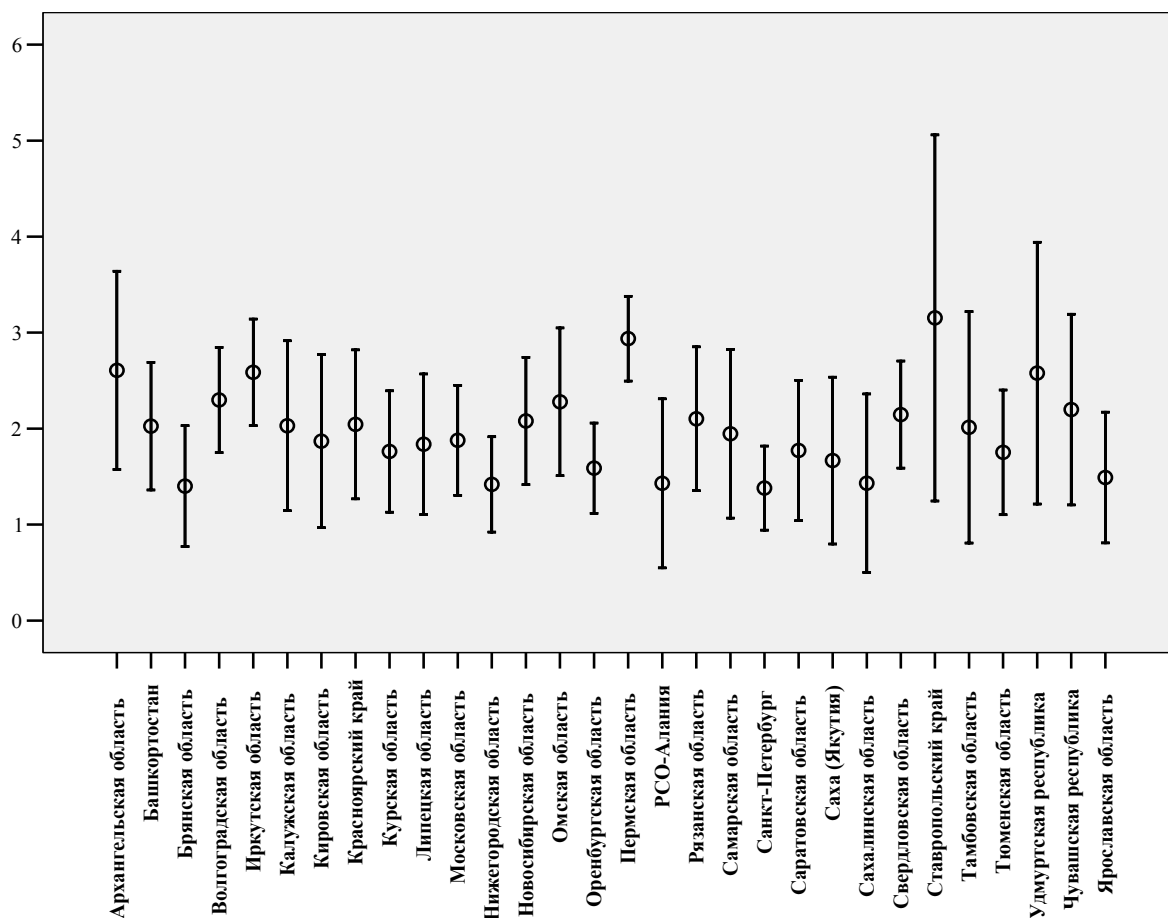


Рисунок 1 – Средние значения и 95% доверительные интервалы частот АП в регионах

При ранжировании регионов по частоте атрезии пищевода не выявлено зависимости частоты порока от географического положения региона: сходство и различия наблюдаются как между отдаленными, так и соседними регионами. Например, одинаковая частота АП наблюдается в Московской, Курской и Саратовской областях (1,79), близкие значения частот наблюдаются в Сахалинской (1,37) и Брянской (1,38) областях, в то же время в таких географически близких областях как РСО-Алания и Ставропольский край наблюдаются различия в частотах АП (1,44 и 2,48 соответственно).

Для пространственного представления распределения частот АП с помощью картографического метода была построена карта географического распределения частот атрезии пищевода. Основное назначение этого метода – обнаружение возможных градиентов значений частоты изученных пороков, выявление пространственных закономерностей и центров наибольших частот или центров влияния [3]. Визуальный анализ карты (рисунок 2) указывает на отсутствие единого «центра влияния», определяющего характер распространения ВПР. Одновременно выявляются главных четыре ареала повышенных оценок общей частоты врожденных пороков развития – условно их можно отметить как уральский, южный, северо-западный и сибирский ареалы. Кроме того, можно отметить, что более низкие частоты выявляются в центральных регионах по сравнению с южными и восточными регионами.

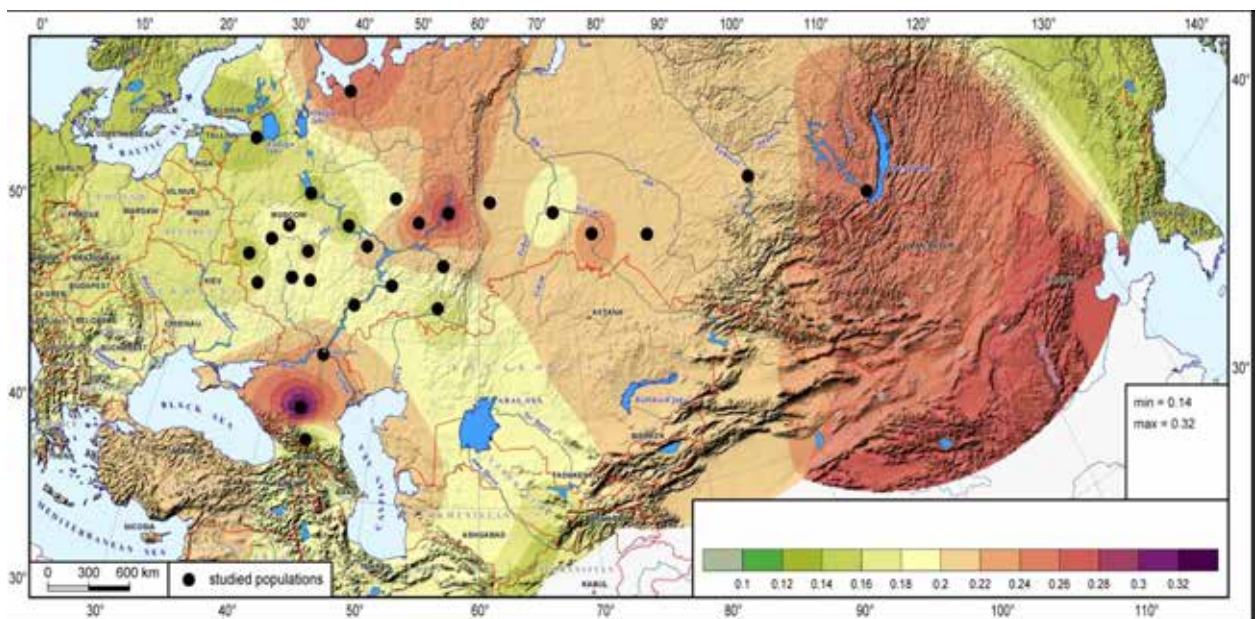


Рисунок 2 – Географическое распределение общей частоты атрезии пищевода в РФ

Пока у нас нет объяснений наблюдаемого распределения частот порока. Вместе с тем, обнаружение центров с наибольшей концентрации случаев порока и регионов с низкой частотой поднимает вопрос о причине наблюдаемого явления. Это может быть обусловлено как объективными (например, генетические

характеристики региона), так и субъективными причинами (уровень диагностики и выявления порока, организационные проблемы регистра и др.). Есть вероятность, что в будущем картографическое изучение эпидемиологии врожденных пороков развития сможет ответить на вопросы о связи частоты порока с другими картографируемыми признаками различной природы, такими как, экологическими, демографическими, антропотехногенными, биологическими и др. признаками.

Данные по частоте порока суммарно по всем регионам по годам представлены в таблице 4. Как видно из таблицы, диапазон колебаний частот атрезии пищевода составляет 1,51-2,43 на 10000 рождений.

Таблица 4 – Суммарная частота атрезии пищевода по годам во всех регионах (на 10000 рождений)

Годы	Всего рождений	Q39.0	Q39.1	Всего	Частота	95% CI
2000	552026	55	79	134	2,43	2,14-3,00
2001	549502	61	51	112	2,04	1,69-2,46
2002	565276	42	60	102	1,80	1,48-2,20
2003	612338	43	68	111	1,81	1,50-2,19
2004	465043	34	67	101	2,17	1,78-2,65
2005	500733	36	48	84	1,68	1,35-2,09
2006	569409	39	61	100	1,76	1,44-2,14
2007	627389	53	46	99	1,51	1,32-1,96
2008	673456	61	66	127	1,89	1,58-2,25
2009	728301	62	78	140	1,92	1,62-2,28
2010	760624	60	82	142	1,87	1,58-2,21
2011	731198	71	99	170	2,32	1,99-2,71
2012	788863	61	105	166	2,10	1,80-2,46
ВСЕГО	8124158	678	910	1588	1,96	1,87-2,06

Анализ суммарной частоты атрезии пищевода по всем регистрам выявил статистически значимые различия ($p < 0,05$), наблюдаемые между отдельными годами. Однако характер изменений свидетельствует о неустойчивых колебаниях частоты в динамике. Динамика средних значений и 95% доверительных интервалов частот АП в период с 2000 по 2012 гг. не выявила статистически значимых отличий (рисунок 3).

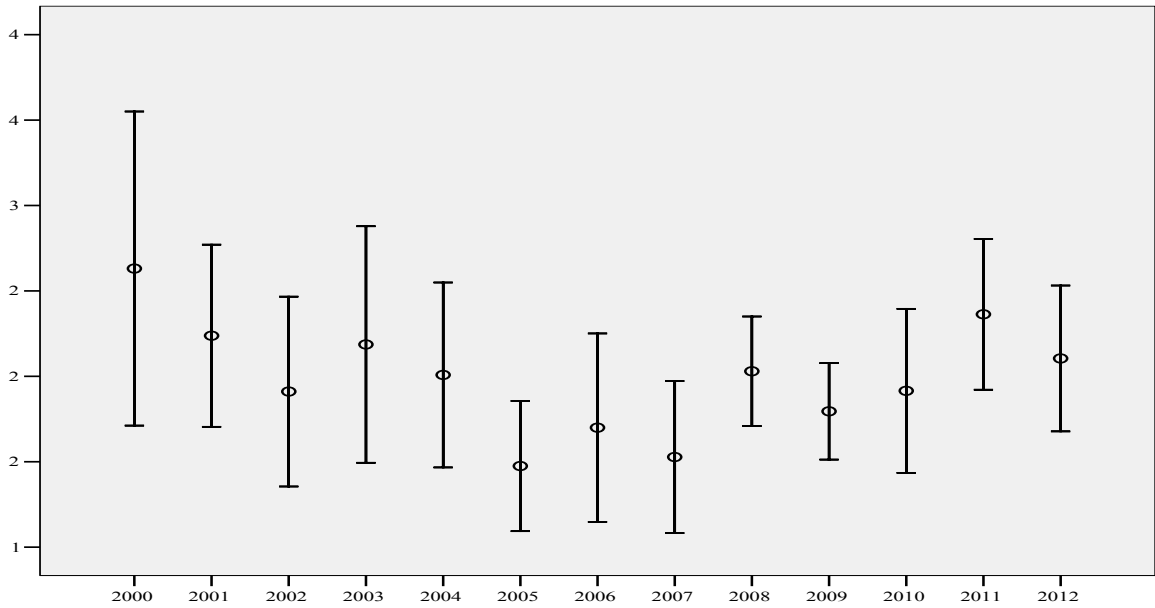


Рисунок 3 – Средние значения и 95% доверительные интервалы частот АП в период с 2000 по 2012 гг.

Несмотря на ежегодные колебания уровня порока, не отмечается положительного или отрицательного временного тренда в характере колебаний (рисунок 4).

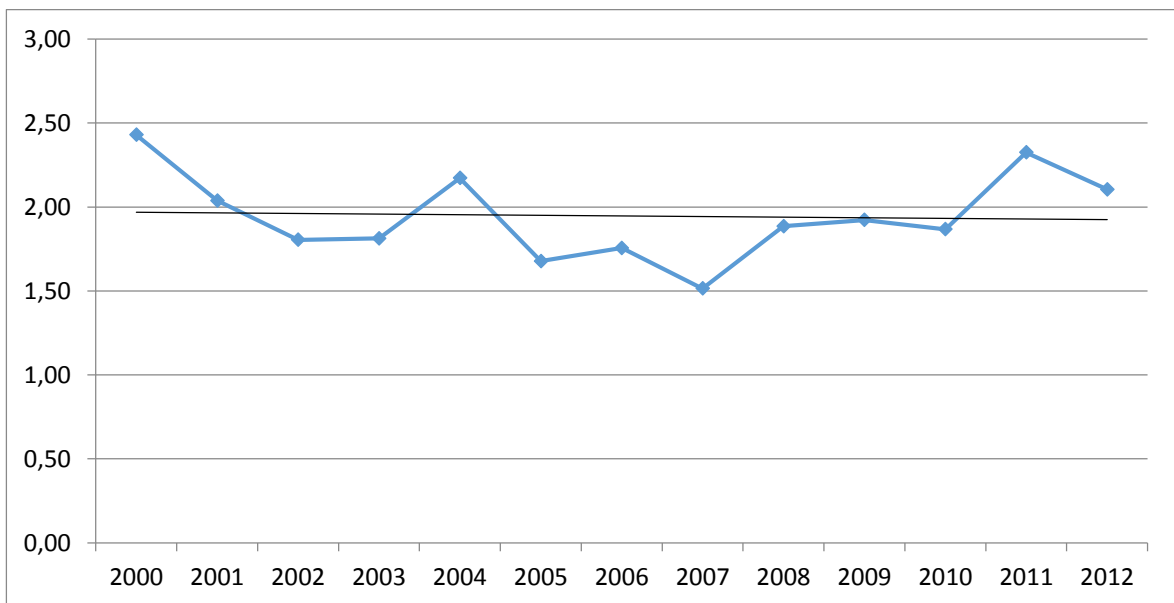


Рисунок 4 – Распределение частоты АП по годам и линия тренда

Структура и эпидемиологические характеристики атрезий пищевода.

Общее число зарегистрированных случаев атрезии пищевода за анализируемый период составило 1588 случаев. Абсолютное большинство случаев АП (95,6%) зарегистрировано среди живорожденных детей и 4,4% случаев среди мертворожденных детей. В 56% случаев порок наблюдался у мальчиков и в 44% у девочек. Таким образом, отмечается незначительное преобладание мужского пола среди пораженных (1,3М:1Ж). За все годы наблюдений в структуре атрезий пищевода преобладают атрезии пищевода со свищом (Q39.1) – 910 случаев или 56,3%. Атрезии пищевода без свища (Q39.0) составили 678 случаев или 42,7%. В 68,2% случаев АП встречалась изолированно, а в 31,8% случаев в сочетании с другими пороками развития (множественные врожденные пороки развития). Наиболее часто встречались сочетания с врожденными пороками сердечно-сосудистой системы (35,6%), пороками мочеполовой (24,3%) и пищеварительной системы (20,7%). Интересно отметить, что в 7,6% атрезия пищевода сочеталась с атрезией анального отдела, т.е. отмечаются множественные атрезии пищеварительного тракта. Сочетанные пороки костно-мышечной и нервной систем встречались соответственно в 6,9% и 4,5% случаев АП.

Преимущество мониторинговых регистров ВПР заключается в том, что при стандартизованном сборе материала возможно объединение региональных данных, что позволяет изучать эпидемиологические характеристики отдельных нозологических форм пороков развития, в том числе и редких пороков. Представление об эпидемиологических характеристиках заболеваний и пороков важно для более четкого их понимания, выявления популяций с повышенным риском, факторов риска и т.д. [3]. Учитывая эту возможность, на материале объединенной базы данных нами была проанализирована взаимосвязь пороков развития с несколькими демографическими показателями, которые регистрировались в ходе мониторинга ВПР. К главным анализируемым параметрам, которые были получены при когортном методе сбора материала, относятся масса тела ребенка при рождении, пол, порядковый номер родов, возраст матери при рождении ребенка.

На собранном материале объединенной базы данных мы провели расчет относительного риска в зависимости от половой принадлежности пораженного, массы тела при рождении, возраста матери и порядкового номера родов (таблица 5). Как видно из таблицы 3.4, на 5% уровне значимости не обнаружено различий в частоте порока для мужского и женского пола, не выявлено влияния на риск развития АП для матерей молодого возраста (моложе 19 лет). Вместе с этим возраст матери старше 35 лет и первые роды являются факторами повышенного относительного риска атрезии пищевода. Максимальная оценка относительного риска в проведенном исследовании получена для новорожденных с низкой массой тела ($R=4,82$).

Таблица 5 – Частота и относительные риски (RR) атрезии пищевода

Параметры		Количество случаев	Количество рождений	Частота на 10000	p	RR	95% CI
Пол	Муж.	609	2763294	1,80	0,64	-	
	Жен.	472	2618959	1,75			
Масса тела*	<3000	751	1950604	0,39	<0,001	4,82	(4,24-5,48)
	>3000	337	4220339	0,08			
Возраст матери	16-19	128	566449	0,23		1,17	(0,97-1,41)
	20-24	374	1898052				
	25-29	281	1581324				
	30-34	187	868541				
	>35	116	395915	0,29			
№ родов*	1	685	3025783	0,23	<0,001	1,36	(1,19-1,54)
	2 и более	381	2283036	0,17			

* – Статистически значимое влияние фактора на развитие АП менее 0,001

Таким образом, в ходе анализа данных мониторинга по атрезии пищевода впервые для РФ получены оценки региональных и суммарной популяционных частот порока. За 13 лет наблюдений не выявлено изменений частоты АП в

динамике. Помимо популяционной частоты АП, впервые получены описательные эпидемиологические характеристики порока с оценками относительного риска.

3.2 Эпидемиологические характеристики пороков аноректального отдела

Популяционные частоты пороков аноректального отдела. Региональные и временные особенности. Среди врожденных пороков пищеварительного тракта большую долю составляют атрезии/стенозы аноректального отдела. Как было сказано ранее, аноректальные пороки (АРП) представляют собой группу пороков, имеющих анатомические отличия и различную степень тяжести. В системе мониторинга учитываются четыре вида порока: врожденные отсутствие, атрезия и стеноз прямой кишки со свищем (Q42.0); врожденные отсутствие, атрезия и стеноз прямой кишки без свища (Q42.1), врожденные отсутствие, атрезия и стеноз заднего прохода со свищем (Q42.2) и врожденные отсутствие, атрезия и стеноз заднего прохода без свища (Q42.3). Однако в связи с тем, что каждая из форм встречается редко, оценка популяционных частот проводилась суммарно по всем перечисленным выше формам порока. Общий период наблюдений составил 13 лет. За это время было зарегистрировано 1348 случаев АРП. Распределение случаев аноректальных атрезий по регионам и годам представлено в таблице 6. Согласно полученным данным, отмечаются статистически значимые ($p < 0,05$) отличия частоты порока между отдельными регионами. Однако не было выявлено значимых отличий частоты порока в регионах и его общей частоты по всем регионам.

Таблица 6 – Число случаев и частота пороков аноректального отдела по годам (на 10000)

Регионы	2000-02		2003-05		2006-08		2009-12	
	N	F	N	F	N	F	N	F
Архангельская обл.	3	0,76	6	1,44	8	1,93	18	3,18
Башкортостан	21	1,59	9	1,89	26	1,81	40	1,77
Брянская обл.	4	1,21	5	1,35	5	1,25	9	1,59
Волгоградская обл.	5	1,13	5	1,98	6	2,70	21	1,86
Иркутская обл.	10	1,17	11	1,66	16	2,20	22	1,95
Калужская обл.	4	1,59	4	1,91	4	1,35	7	1,60
Кировская обл.	5	2,03	5	1,18	4	0,91	11	1,72
Красноярский край	23	2,73	14	2,27	23	2,41	36	2,41
Курская обл.	1	0,30	3	1,42	11	3,27	4	0,78
Липецкая обл.	3	0,88	1	0,31	2	0,57	8	1,62
Московская обл.	16	1,17	38	2,35	26	1,53	44	1,61
Нижегородская обл.	1	0,12	7	1,29	6	0,67	12	1,27
Новосибирская обл.	5	0,87	2	0,37	10	1,28	16	1,14
Омская обл.	9	1,73	8	1,57	8	1,27	22	2,62
Оренбургская обл.	9	1,30	8	1,20	2	0,86	29	2,59
Пермская обл.	16	1,69	20	2,17	24	2,92	37	2,52
Рязанская обл.	1	0,41	3	1,17	8	2,64	7	2,05
Самарская обл.	9	1,08	25	2,58	15	1,45	23	1,52
Санкт-Петербург	8	0,72	12	0,96	15	1,08	24	1,08
Саратовская обл.	17	3,28	6	1,21	19	2,84	12	2,19
Саха (Якутия)	7	1,91	2	1,74	1	0,39	10	1,52
Сахалинская обл.	4	2,22	3	2,51	2	1,09	2	0,82
Свердловская обл.	16	1,35	28	2,23	23	1,56	54	2,38
РСО-Алания	5	3,16	3	1,23	9	3,15	15	3,58
Ставропольский край	8	3,62	3	1,03	7	1,58	8	1,15
Тамбовская обл.	2	2,10	0		1	0,50	6	1,50
Тюменская обл.	0	0,00	5	1,58	10	2,41	20	2,04
Удмуртская республика	0	0,00	12	2,23	6	1,03	21	2,37
Чувашская республика	5	1,33	8	1,01	9	2,05	8	1,23
Ярославская обл.	2	0,60	11	2,89	4	1,03	6	1,09
ВСЕГО	219	1,31	267	1,69	310	1,66	552	1,83

Ранжирование регионов по частоте указывает на отсутствие связи частоты с географическим расположением региона. Например, одинаковые частоты (1,66)

получены в Рязанской, Самарской и Тюменской областях, частота 1,67 наблюдается как Московской области, так и в Удмуртской республике. Общая частота АРП составила 1,66 (95% CI 1,57-1,75) на 10000 рождений или 1 случай на 6024 рождений (таблица 7). Минимальная частота наблюдалась в Нижегородской области – 0,80 (CI 0,54-1,18), максимальная – в РСО-Алания – 2,89 (CI 2,03-4,11) (рисунок 5), различия статистически значимые (рисунок 6).

Таблица 7 – Суммарное число и частота пороков аноректального отдела за 2000-2012 годы

Регионы	N	F	95% CI
Архангельская обл.	35	1,95	1,40-2,73
Башкортостан	96	1,75	1,43-2,15
Брянская обл.	23	1,38	0,91-2,09
Волгоградская обл.	37	1,81	1,30-2,51
Иркутская обл.	59	1,75	1,35-2,27
Калужская обл.	19	1,59	1,01-2,50
Кировская обл.	25	1,43	0,96-2,13
Красноярский край	96	2,46	2,00-3,01
Курская обл.	19	1,36	0,87-2,15
Липецкая обл.	14	0,93	0,55-1,58
Московская обл.	124	1,67	1,40-2,00
Нижегородская обл.	26	0,80	0,54-1,18
Новосибирская обл.	33	1,01	0,71-1,42
Омская обл.	47	1,88	1,41-2,52
Оренбургская обл.	48	1,77	1,33-2,36
Пермская обл.	97	2,33	1,91-2,86
Рязанская обл.	19	1,66	1,05-2,61
Самарская обл.	72	1,66	1,31-2,10
Санкт-Петербург	59	0,99	0,76-1,28
Саратовская обл.	54	2,42	1,85-3,18
Саха (Якутия)	20	1,43	0,92-2,23
Сахалинская обл.	11	1,51	0,83-2,74
Свердловская обл.	121	1,96	1,63-2,35
РСО-Алания	32	2,89	2,03-4,11
Ставропольский край	26	1,57	1,06-2,32
Тамбовская обл.	9	1,29	0,67-2,49
Тюменская обл.	35	1,66	1,19-2,33
Удмуртская республика	39	1,67	1,21-2,30
Чувашская республика	30	1,33	0,92-1,91
Ярославская обл.	23	1,39	0,92-2,10
ВСЕГО	1348	1,66	1,57-1,75

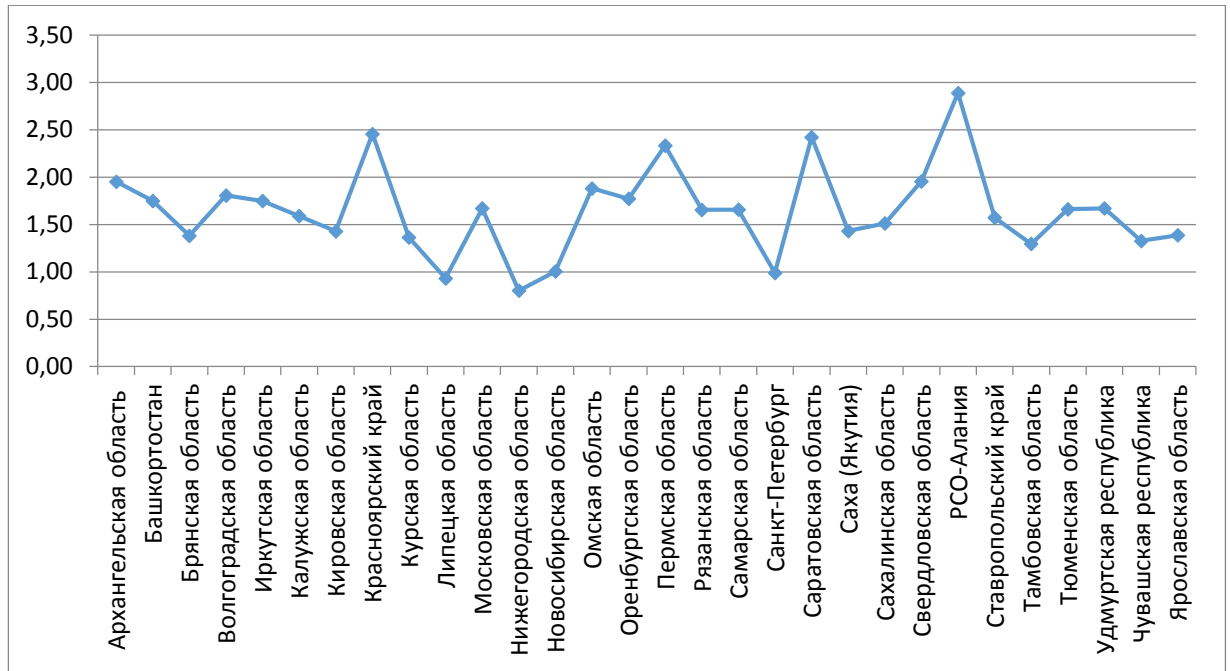


Рисунок 5 – Распределение частот пороков аноректального отдела в регионах (на 10000 рождений)

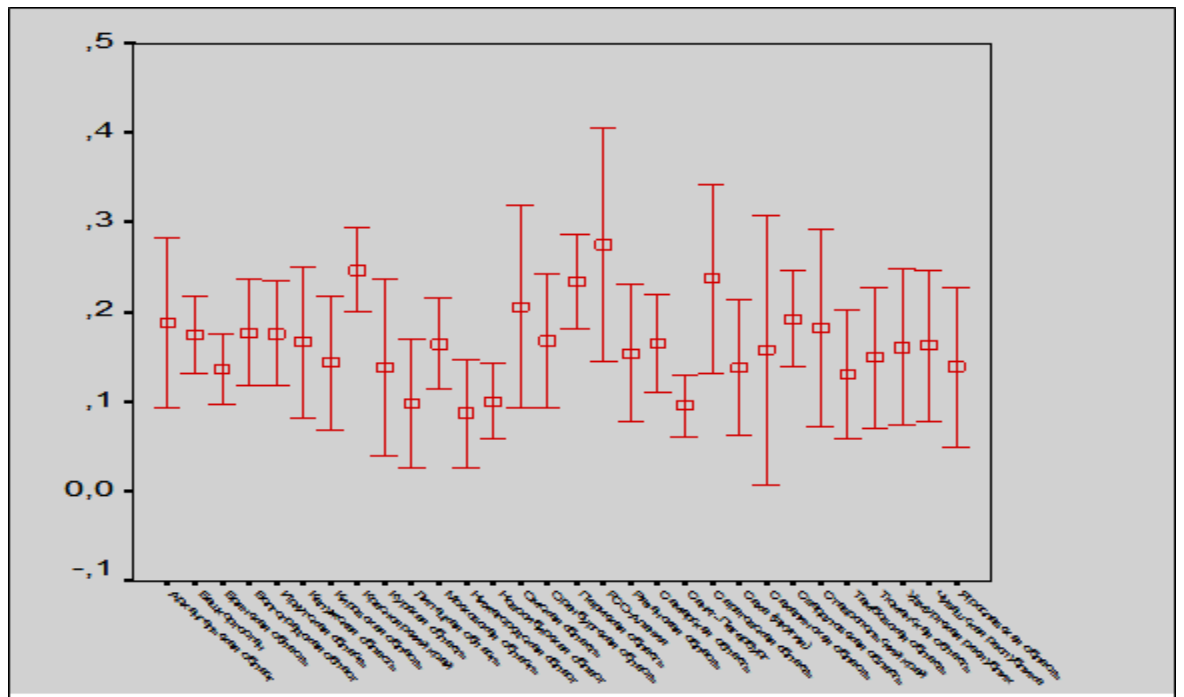


Рисунок 6 – Средние значения и 95% доверительные интервалы частот атрезий аноректального отдела в регионах

Применение картографического анализа позволило получить нам карту распределения частот пороков аноректального отдела (рисунок 7).

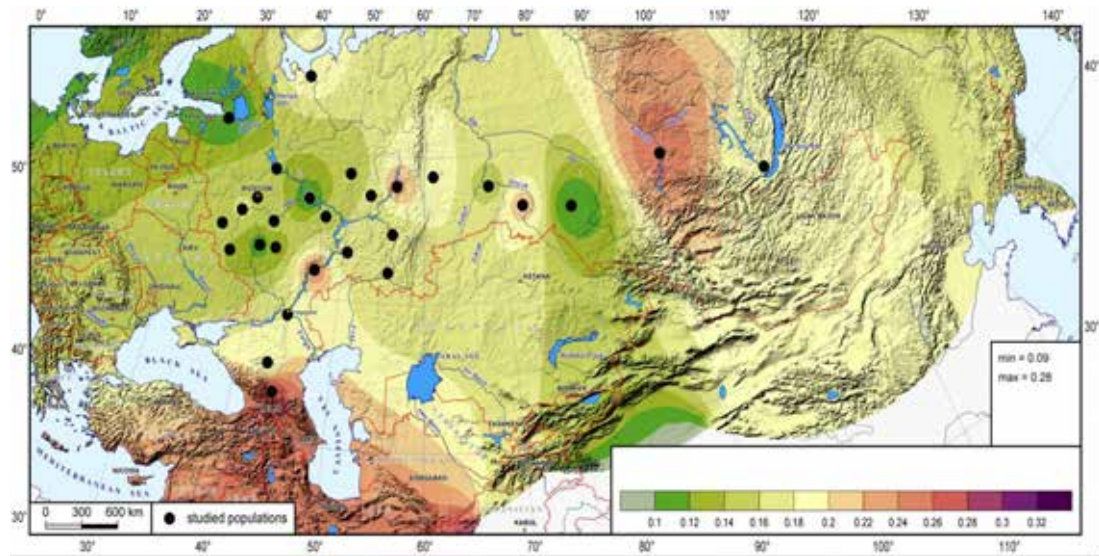


Рисунок 7 – Географическое распределение общей частоты пороков аноректального отдела в РФ

Картина распределения частот порока не указывает на наличие градиентов частоты или свидетельствует об отсутствии единого «центра влияния», характер распространения которого определяет врожденный порок развития. Регионы с низкими частотами АРП есть в западных и в восточных частях РФ, также нет закономерности в распределении высоких частот изучаемого порока.

Анализ суммарной частоты атрезий/стенозов аноректального отдела по всем региональным регистрам выявил статистически значимые ($p=0,01$) различия по годам (рисунок 8).

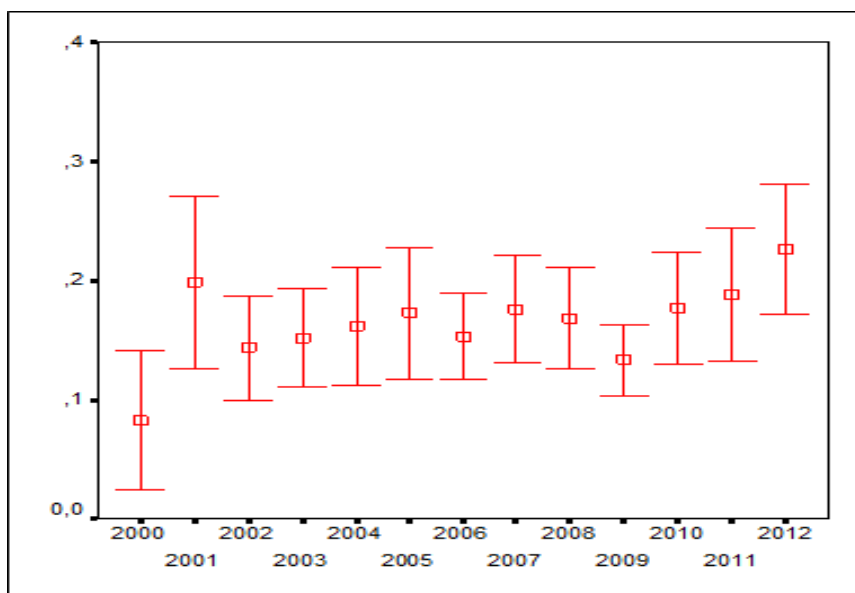


Рисунок 8 – Средние значения частот и 95% CI АРП в период с 2000 по 2012 гг.

Анализируя относительные показатели суммарных частот атрезии аноректального отдела по всем регионам за изучаемый интервал времени, прослеживаются колебания от 0,62 в 2000 г. до 2,19 в 2012 г. на 10000 рождений, таким образом, разница показателей составила 3,7 раза (таблица 8).

Таблица 8 – Суммарная частота АРП по годам во всех регионах (на 10000 рождений)

Годы	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
F	0,62	1,82	1,50	1,60	1,68	1,82	1,62	1,80	1,56	1,30	1,81	2,00	2,19

В отличие от атрезии пищевода выявлена тенденция роста частоты атрезии аноректального отдела за изучаемый период наблюдений. Абсолютный прирост частоты по всем АРП составил 88,5 на 10000 рождений с темпом прироста 149 % и среднегодовым темпом прироста 7,11% (таблица 9).

Таблица 9 – Динамика частоты пороков аноректального отдела по годам во всех регионах (на 10000 рождений)

Показатели	Абсолютный прирост	Средний абсолютный прирост	Темп прироста/снижения, %	Среднегодовой темп прироста, %	Тенденция
Q42.0	10.022	0.835	186.50	8.04	Выраженная
Q42.1	49.318	4.109	-1662.22	18.94	Выраженная
Q42.2	1.186	0.098	4.25	0.34	Выраженная
Q42.3	26.439	2.203	87.423	5.06	Выраженная
Всего	88.549	7.379	149.02	7.11	Выраженная

Мы пока не можем объяснить наблюдаемый тренд. Возможно, это обусловлено повышением уровня ранней диагностики порока, совершенствованием системы регистрации пороков и другими причинами. Очевидно, что необходимо дальнейшее проведение мониторинга ВПР для подтверждения выявленного факта. Кроме того, по мере накопления данных будет возможна оценка динамики частоты порока не только на объединенной базе, но и в отдельных регионах.

Структура и эпидемиологические характеристики пороков аноректального отдела. Как было отмечено выше, всего за 2000-2012 годы было зарегистрировано 1348 случаев атрезий аноректального отдела пищеварительного тракта. Таким образом, общая частота группы пороков аноректального отдела, включающая атрезии и стенозы прямой кишки и анального отверстия, составила 1,66 на 10000 рождений или 1 на 6024 рождений. Из всех случаев аноректальных атрезий 94,3% зарегистрировано среди живорожденных детей и 5,7% случаев среди мертворожденных детей. В 62,5% случаев порок аноректального отдела наблюдался у мальчиков и в 37,5% у девочек. Таким образом, в отличие от атрезии пищевода отмечается преобладание мужского пола среди пораженных с соотношением 1,7 М:1Ж.

Распределение клинико-анатомических форм атрезий аноректального отдела в общей группе представлено в таблице 10 и на рисунке 9. Как видно, наибольшую группу составляют атрезии/стенозы заднего прохода (Q42.2 и Q42.3), составляя в

сумме 77,45%. Атрезии и стенозы прямой кишки составляют 22,55% соответственно.

Таблица 10 – Количество и доля клинико-анатомических форм АРП

Клинико-анатомическая форма	Число случаев (абс.)	%
Врожденное отсутствие, атрезия и стеноз прямой кишки со свищем Q42.0	110	8,16
Врожденное отсутствие, атрезия и стеноз прямой кишки без свища Q42.1	194	14,39
Врожденное отсутствие, атрезия и стеноз заднего прохода со свищем Q42.2	432	32,05
Врожденное отсутствие, атрезия и стеноз заднего прохода без свища Q42.3	612	45,40
Всего	1348	100

В нашем исследовании выявлено, что чаще встречаются АРП разных отделов без свища (59,79%), в то время как пороки аноректального отдела со свищем составили 40,21%.

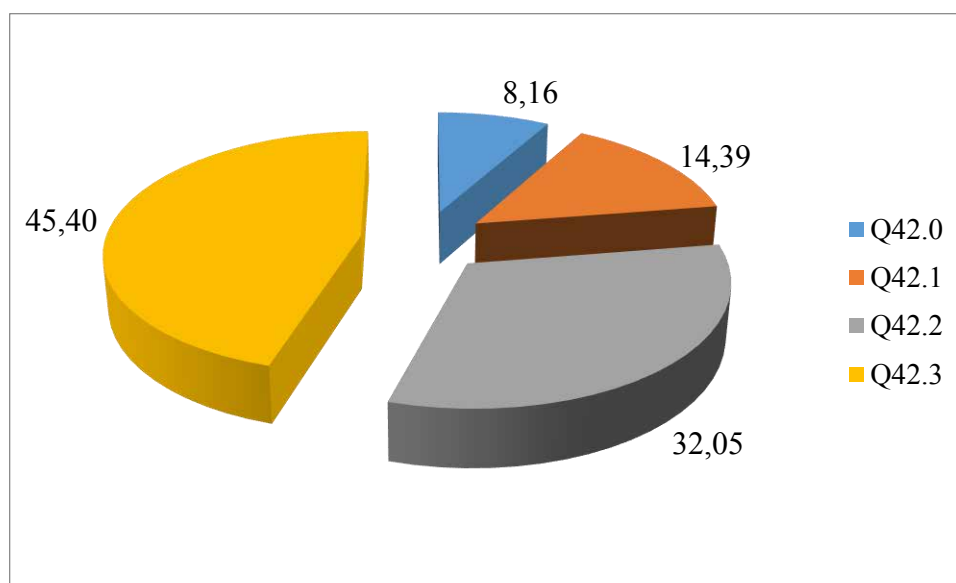


Рисунок 9 – Структура врожденных пороков аноректального отдела (%)

Большинство всех случаев пороков аноректального отдела (85,26%) представляли собой изолированный порок, и только в 14,74 % случаев отмечалось

сочетание с пороками развития других органов. Однако если рассматривать только изолированные случаи АРП, то в этой группе доли атрезий прямой кишки и атрезий ануса составляли 18,9% и 81,1% соответственно. В то же время в группе множественных пороков развития значительно чаще встречаются атрезии ректального отдела, составляющие 32,9%, а атрезии анального отверстия составили 67,1%. Вне зависимости от изолированного или сочетанного состояния в обоих случаях самым частым является врожденное отсутствие, атрезия и стеноз заднего прохода без свища (Q42.3).

Наиболее часто встречались сочетания с врожденными пороками сердечно-сосудистой системы (30%), пищеварительной системы (26,7%), пороками мочеполовой (20,3%) и пороки костно-мышечной и нервной систем встречались соответственно в 12,9% и 6,1% случаев сочетаний АА с другими врожденными аномалиями, в остальных случаях (4%) отмечались сочетания с пороками развития органов других систем. По данным настоящего исследования, среди пороков пищеварительной системы частым сопутствующим пороком у лиц с аноректальными атрезиями/стенозами является атрезия пищевода с или без свища. Доля таких случаев составила 7,2%, это значимо выше ожидаемого уровня, исходя из популяционной частоты порока.

Для оценки роли, регистрируемых при мониторинге ВПР демографических параметров нами были рассчитаны относительные риски для аноректальных атрезий. В таблице 11 представлены данные по частотам и относительным рискам аноректальных пороков в зависимости от изучаемых факторов.

Из всех отобранных показателей повышенные оценки относительного риска АРП выявлены для мужского пола пробанда ($RR=1,28$) и массы тела ниже 3000 г ($RR=1,69$). Для остальных параметров (возраст матери и порядковый номер родов) относительные риски не повышены.

Таким образом, в ходе работы проведен эпидемиологический анализ атрезий аноректального отдела, включающий оценку популяционных частот порока в регионах и суммарно, анализ изменений частот во времени, определение спектра

клинико-анатомических форм АРП. Впервые получены оценки относительного риска АРП для ряда демографических параметров.

Таблица 11 – Частота и относительные риски пороков аноректального отдела

Параметры		Количество случаев	Количество рождений	Частота на 10000	p	RR	95% CI
Пол*	Му ж.	577	3477981	1,66	0,003	1,28	1,08-1,41
	Же н.	353	2618959	1,35			
Масса тела*	<3000	408	1950604	2,09	<0,001	1,69	1,48-1,92
	>3000	522	4220339	1,24			
Возраст матери	<19	107	566449	1,89	0,352	1,12	0,89-1,40
	20 – 24	327	1898052				
	25 – 29	271	1581324				
	30 – 34	148	868541				
	>35	77	395915	1,94			
№ родов	1	545	3025783	1,80	0,117	0,51	0,44-0,59
	2 и более	370	2283036	1,62			

* – Статистически значимое влияние фактора на развитие АРП

3.3 Клинико-генетическая характеристика атрезий желудочно-кишечного тракта

В первой части настоящего исследования на основании данных мониторинга ВПР были определены популяционные частоты атрезий желудочно-кишечного тракта в регионах РФ, особенности их распространения и некоторые эпидемиологические характеристики. Другая задача исследования заключалась в изучении клинико-генетических характеристик атрезий в выборке больных с этими пороками. Как было отмечено ранее, атрезии пищеварительного тракта представляют собой клинически разнообразную и этиологически гетерогенную группу. В эту группу входят как изолированные, так и синдромальные формы

атрезий ЖКТ. Как мы показали в предыдущей части работы, большая часть изучаемых пороков встречается в изолированной форме, однако высока и доля сочетанных форм. По нашим данным при атрезии пищевода врожденные пороки развития других органов выявлялись в 31,8% случаев, при атрезии аноректального отдела – в 14,5% случаев. К сожалению, в системе мониторинга ВПР в случае выявления у новорожденного известных синдромов, характеризующихся множественными пороками развития, состояние кодируется соответствующим кодом из МКБ 10 пересмотра, и мы не всегда имеем полное фенотипическое описание таких больных.

Для того чтобы определить клиническую структуру, долю изолированных и сочетанных форм атрезий ЖКТ, мы попытались провести подробный анализ фенотипических проявлений в выборке пациентов с изучаемыми пороками. С этой целью нами была сформирована выборка (по историям болезней) пациентов с атрезиями желудочно-кишечного тракта из детских клиник Москвы и МОНИКИ. Всего было выявлено 113 случаев атрезий ЖКТ. В 7 случаях диагноз атрезий не подтвердился. Таким образом, в анализ было включено 106 пробандов с ВПР: 39 детей с атрезией пищевода и 67 детей с атрезией аноректального отдела.

В группе детей с АП преобладали мальчики (26 мальчиков и 13 девочек) с соотношением 2М:1Ж. В то же время в группе детей с АРП преобладали девочки (42 девочки и 25 мальчиков). Соотношение полов составило 1М:1,7Ж.

Распределение детей по массе тела при рождении представлено в таблице 12.

Таблица 12 – Распределение детей с атрезиями ЖКТ по массе тела

Масса тела, г	АП	АРП
1000 – 1499	3 (7,1%)	3 (4,5%)
1500 – 1999	8 (21,4%)	4 (6,0%)
2000 – 2499	13 (32,1%)	13 (19,4%)
2500 – 2999	6 (14,3%)	18 (26,9%)
3000 – 3499	8 (21,4%)	21 (31,3%)
3500 – 3999	1 (3,6%)	7 (10,4%)
4000 – 4499	0	1 (1,5%)
Всего	39	67

В обеих группах преобладают маловесные дети (масса тела менее 3000 г): 75% детей в группе с АП и 57% для пороков аноректального отдела.

Также для обеих групп пороков в большинстве случаев характерно рождение детей от первых родов (таблица 13): 46,4% для АП и 52,2% для АРП.

Таблица 13 – Распределение детей по порядковому номеру родов

Порядковый номер родов	АП	АРП
1	18 (46,4%)	35 (52,2%)
2	13 (32,1%)	21 (31,3%)
3	7 (17,9%)	5 (7,5%)
4	1 (3,6%)	2 (3,0%)
5	0	4 (6,0%)
Всего	39	67

В нашей выборке большинство матерей – 28,6%, родивших детей с атрезией пищевода, были в позднем репродуктивном возрасте от 35 до 39 лет (таблица 14). Большинство матерей (37,3%) детей с АРП находились в молодом репродуктивном возрасте 20-24 года, на втором месте – 23,9% в позднем репродуктивном возрасте от 35 до 39 лет.

Таблица 14 – Распределение детей по возрасту матери

Возраст матери	АП	АРП
-16	1 (3,6%)	2 (3,0%)
17 – 19	6 (14,2%)	11 (16,4%)
20 – 24	10 (25%)	24 (35,8%)
25 – 29	8 (21,4%)	7 (10,4%)
30 – 34	3 (7,1%)	6 (9,0%)
35 – 39	11 (28,6%)	16 (23,9%)
40 – 44	0	1 (1,5%)
Всего	39	67

При анализе генеалогических данных на момент обследования оказалось, что все случаи атрезии аноректального отдела спорадические. В группе с атрезиями пищевода был выявлен один семейный случай. Отец и мать имели троих детей. Старший ребенок – мальчик 9 лет от 1-й беременности 1-х родов здоров. Вторая

беременность, протекавшая на фоне токсикоза и многоводия, завершилась родами на 38-й неделе: родилась девочка с атрезией пищевода без свища (Q39.0), оперирована в неонатальном периоде. Третий ребенок мальчик от 3-ей беременности 3-х родов также родился с атрезией пищевода без свища (Q39.0). Других пороков развития у детей не было. Данная семья приняла участие в молекулярно-генетическом обследовании в полном составе (5 человек).

В структуре **атрезии пищевода** 53,8% случаев представлены атрезиями пищевода со свищем (Q39.1), и соответственно 46,2% составляют случаи атрезии без свища (Q39.0). Из всей группы изолированная форма порока преобладала и встретилась в 24 случаях или в 61,5%. В то же время в 38,5% случаев атрезия пищевода сочеталась с другими пороками развития. В 4 случаях (10,3%) выявлены атрезии других отделов ЖКТ, в 3 случаях (7,7%) – врожденные пороки сердца, в 2 случаях (5,2%) – VACTERL ассоциация и в 1 случае (2,6%) – синдром Дауна. Распределение изолированных и сочетанных форм атрезии пищевода представлено в таблице 15.

Таблица 15 – Структура клинических форм атрезии пищевода

	Q39.0	Q39.1	Всего	
	n	n	n	%
Изолированные случаи	11	13	24	61,5
МВПР				
Хромосомные аномалии				
Синдром Дауна		1	1	2,6
Нехромосомные аномалии				
VACTERL ассоциация	1	1	2	5,1
Сочетанные пороки				
<i>Врожденные пороки сердца</i>				
ДМЖП/ДМПП	1	2	3	7,7
<i>Желудочно-кишечный тракт</i>				
Атрезия ануса	1	1	2	5,1
Атрезия прямой кишки	1	1	2	5,1
<i>Мочевыделительная система</i>				
Агенезия почек	1	0	1	2,6
уретральные аномалии	1	0	1	2,6
<i>Костно-мышечная система</i>				

Преаксиальная полидактилия		1	1	2,6
Синдактилия	1	1	2	5,1
Всего	18	21	39	
%	46,2	53,8	100	100

В группе **аноректальных пороков** самую многочисленную группу составили атрезии заднего прохода без свища (43,9%), самую маленькую группу (7,6%) составляют атрезии/стенозы прямой кишки со свищем. В группе АРП изолированные случаи составили 42 случая или 62,7%, а в 25 случаях (37,3%) имели место множественные пороки развития. Из них в 18 случаях (27,2%) имелись сочетания двух пороков: 8 случаев сочетаний с атрезиями других отделов ЖКТ, 5 случаев – с врожденными пороками сердца, 3 случая – с пороками мочеполовой системы, 2 случая – с пороками костно-мышечной системы. В 5 случаях одном случае АРП встретилась в составе VACTERL ассоциации, в одном случае – у ребенка с синдромом Дауна и в одном случае – неклассифицированный комплекс МВПР (таблица 16).

Таблица 16 – Структура клинических форм атрезии аноректального отдела

<i>Клинические формы</i>	Q42.0	Q42.1	Q42.2	Q42.3	Итого	
	n	n	n	n	n	%
Изолированные случаи	4	7	13	18	42	62,7
МВПР						
Хромосомные аномалии						
Синдром Дауна			1		1	1,5
Нехромосомные аномалии						
VACTERL ассоциация		1	1	3	5	7,5
Неклассифицированный комплекс				1	1	1,5
Сочетанные пороки						
<i>Врожденные пороки сердца</i>						
ДМЖП/ДМПП			1	2	3	4,5
Гипоплазия левого предсердия		1		1	2	3,0
<i>Желудочно-кишечный тракт</i>						
Атрезия пищевода	1	1	1	1	4	6,0
Атрезия 12п кишки			1	1	2	3,0
Пороки развития толстой кишки		1		1	2	3,0
<i>Мочевыделительная система</i>						
Агенезия почек			1		1	1,5
Подковообразная почка				1	1	1,5

Уретральные аномалии				1	1	1,5
<i>Костно-мышечная система</i>						
Гипоплазия I пальца или лучевой кости			1		1	1,5
Преаксиальная полидактилия						
Синдактилия		1			1	1,5
Всего	5	11	21	29	67	
%	7,6	16,7	31,8	43,9	100	100

Таким образом, в исследованной выборке как для атрезии пищевода, так и атрезии аноректального отдела преобладала доля изолированных форм (60,7% и 62,7% соответственно). Однако немалую долю составляют и сочетанные формы: для атрезии пищевода они встретились в 39,3%, а для атрезии аноректального отдела – в 37,3% случаев.

В целом по всей группе синдромальные случаи и ассоциации выявлены в 10 случаях (9,4%), из них болезнь Дауна, подтвержденная цитогенетически, выявлена в 2 случаях (1,9%), VACTERL ассоциация – в 7 случаях (6,6%) и 1 случай МВПР (0,9%), который подробно будет описан ниже.

Из 7 случаев с VACTERL ассоциацией 5 были поставлены до нашего обследования и два случая были выявлены нами в ходе обследования детей. В одном случае множественных врожденных пороков развития у мальчика, 6 лет, наблюдалось сочетание следующих пороков: атрезия ануса, атрезия пищевода, дефект межжелудочковой перегородки, отсутствие большого пальца руки, гипоплазия одной почки, сколиоз. Сочетание данных признаков было расценено нами как VACTERL ассоциация.

При обследовании второго ребенка (девочка, 4 года) с диагнозом множественные пороки развития также можно предположить наличие VACTERL ассоциации. У ребенка были врожденное отсутствие заднего прохода со свищем, атрезия пищевода, дефект межпредсердной перегородки, гипоплазия левого отдела сердца, неправильное расположение почки (почечная эктопия), аномалии конечностей, такие как недоразвитие большого пальца.

В группе детей с атрезией ануса нами был выявлен случай множественных пороков развития, на котором мы хотели бы остановиться более подробно.

Пробанд – мальчик от 1-ой беременности. Семейный анамнез, течение беременности неизвестны, т.к. родители были недоступны для беседы. Впервые ребенок был осмотрен нами в возрасте 1 мес. При осмотре выявляются следующие признаки: гидроцефальная форма черепа, выраженная асимметрия черепа и лица. Слева отмечается гипоплазия скуловой кости и антимонголоидный разрез глазной щели, колобома верхнего века, расходящееся косоглазие, экзофтальм, врожденная глаукома, микрогения, врожденная глухота.

Ушные раковины деформированные, низко расположены. На правой кисти отмечается редкая форма полидактилии – центральная или мезоаксиальная полидактилия (удвоение третьего пальца). Пальцы ног неправильно расположены с наложением друг на друга. Отмечается двусторонний крипторхизм (абдоминальная форма). В связи с множественными поражениями было проведено цитогенетическое исследование, кариотип – 46, XY (нормальный мужской). Ребенок погиб в возрасте 3 месяцев от острой сердечной недостаточности на фоне множественных пороков развития. При патологоанатомическом исследовании были выявлены следующие пороки развития внутренних органов: внутренняя гидроцефалия, гипоплазия полушарий мозжечка, агенезия мозолистого тела, аномалия Денди-Уокера, множественные пороки ЖКТ (атрезия ануса и прямой кишки, агенезия поперечно-ободочной, нисходящей и сигмовидной кишки), гипоплазия левой почки, мегауретер слева, гидронефроз правой почки, абдоминальная форма крипторхизма.

Для исключения микроделеций/дупликаций, как причины заболевания, был проведен хромосомный микроматричный анализ, в результате которого патогенных изменений выявлено не было. Дальнейший диагностический поиск был направлен на выявление моногенных синдромов с МВПР. По совокупности симптомов у ребенка мы выделили ряд синдромов, при которых атрезия аноректального отдела сочетается с аномалиями пальцев (полидактилия), среди которых рассматривались синдромы Таунса-Брокса, Паллистера-Холл, Мейера-Горлина, Паллистера-Киллиана. При синдроме Таунса-Брокса атрезия ануса описана более чем в 40% случаев, полидактилия (преимущественно полидактилия

большого пальца) – в 25% случаев, в 15% случаев – различные аномалии почек (гипоплазия, односторонняя агенезия, поликистоз и др.), описаны крипторхизм и расщепление мошонки. Кроме того, описаны аномалии строения ушных раковин, асимметрия лица, тугоухость. Синдром Паллистера-Холл характеризуется высокой частотой гамартомы гипоталамуса, гидроцефалии, постаксиальной полидактилии (описаны и случаи центральной полидактилии), черепно-лицевых аномалий (короткий нос, микрогнатия, аномалии ушных раковин), атрезии ануса, аномалий почек, описаны аномалии развития эндокринных желез, крипторхизм. При синдроме Мейера-Горлина отмечаются низкий вес и рост при рождении, микроцефалия.

Для уточнения диагноза было сделано полноэкзомное секвенирование генома, в результате которого была обнаружена ранее не описанная мутация гена *GLI3* в гетерозиготном состоянии. Мутации в этом гене характерны для аутосомно-доминантного синдрома Паллистера-Холл.

Таким образом, из всех обследованных детей с врожденными пороками развития ЖКТ (аноректальный отдел и пищевод) в большей части случаев наблюдались изолированные формы изучаемых пороков развития, составляя в целом по всей группе 62,3%. Соответственно сочетанные случаи или множественные пороки развития для обоих видов пороков встретились в 37,7% случаев. Семейный случай встретился только в группе атрезий пищевода, составив 2,6% от всех случаев порока в исследуемой выборке.

3.4 Полиморфизм генов глутатион-S-трансфераз у детей с изолированной формой атрезии пищевода

Результаты проведенного молекулярно-генетического исследования делеционно/инсерционного полиморфизма генов *GSTM1M1* и *GSTM1TM11* в группах обследованных детей представлены в таблице 17, где символ (+) означает «нормальный» аллель; а (del) – делецию.

Таблица 17 – Частоты генотипов и аллелей генов *GSTM1* и *GSTT1* в группе детей с АП в контрольной группе

Результаты оценки разнообразия <i>GSTM1</i>					Результаты оценки разнообразия <i>GSTT1</i>					
Генотипы	Дети с АП		Дети без АП		Всего	Дети с АП		Дети без АП		Всего
	n	%	n	%		n	%	n	%	
+/+	13	33,3	38	41,8	51	11	28,95	30	33,3	41
+del	10	25,7	6	6,6	16	16	42,10	44	48,9	60
del/del	16	41,0	47	51,6	63	11	28,95	16	17,8	27
Всего	39	100,0	91	100,0	130	38	100,0	90	100,	128
Аллели										
+	36	46,2	82	45,1	118	38	50,0	104	57,8	142
del	42	53,8	100	54,9	142	38	50,0	76	42,2	114
Всего	78	100,0	182	100,0	260	76	100,0	180	100,0	256

Анализ результатов по гену *GSTM1*, приведенных в таблице 17, показывает отсутствие статистически значимых различий по частоте гомозиготной делеции (del/del) между группой детей с АП и группой контроля ($\chi^2 = 0,43$, $df=1$), несмотря на некоторое превышение оценки частоты del/del генотипа в контрольной группе детей. Ранее в работе Filonzi at al. (2010) была выявлена ассоциация гомозиготного генотипа по дефицитному аллелю (del/del) с частотой АП. Расхождение полученных в настоящем исследовании данных с данными Filonzi at al. (2010) возможно объясняются особенностями аллельного ландшафта населения области Италии, в которой проживали обследованные и иноэтническим происхождением части родителей. Кроме того, в рассматриваемом исследовании в единую группу были объединены дети с гомозиготностью по нормальному аллелю (+/+) и дети – гетерозиготные носители (+/del). Вместе с тем, при рассмотрении полученных данных, обращает на себя внимание почти 4-х кратное увеличение частоты гетерозиготного генотипа (+/del) в группе детей с АП (25,7%) в сравнении с данными контрольной группы (6,6%). Различие в частоте сравниваемых групп статистически высоко значимое ($\chi^2 = 6,74$, $df=1$ $P < 0,001$).

Известно, что для редких болезней относительный риск для различных генотипов может быть оценен из выражения отношения шансов (OR). В этой связи для оценки силы связи изученного полиморфизма гена *GSTM1* с АП была

использована величина отношения шансов. Поскольку распределение генотипов не соответствовала закону Харди-Вайнберга в ни группе контроля ($\chi^2 = 78,6$ df=1 $P > 0,001$), ни в группе больных детей, была использована общая модель наследования, результаты которой представлены в таблице 18.

Таблица 18 – Относительные риски возникновения АП у детей с вариантами генотипа гена *GSTM1*

Генотипы	Дети с АП	Дети без АП	$\chi^2 = 9.18$	<i>p</i>	<i>OR</i>	
	n = 39	n = 91			знач.	95% CI
Генотип +/+	0.333	0.418		0.01	0.70	0.32 – 1.53
Генотип +/del	0.256	0.066			4.89	1.63 – 14.62
Генотип del/del	0.410	0.516			0.65	0.30 – 1.39

Полученные данные показывают, что относительный риск развития АП в 4 раза выше у гетерозиготных носителей делегационной аллели гена *GSTM1*.

Таким образом, результаты проведенного исследования позволяют рассматривать полиморфизм гена *GSTM1* в качестве одного из генетических факторов предрасположенности развития атрезий пищевода.

При анализе частот полиморфных вариантов *GSTT1* (правая часть таблицы 17) выявлено равномерное распределение всех классов генотипов в сравниваемых выборках. В частности, не обнаружено значимых различий между группами детей с АП и детьми группы контроля ни по оценкам частот гомозиготных (del/del) ($\chi^2 = 1,3$, df=1), ни гетерозиготных (+/del) ($\chi^2 = 0,17$, df=1) генотипов. Тем не менее была оценена величина относительного риска развития АП у детей через величину отношения шансов (таблица 19). Для гомозиготного генотипа (del/del) гена *GSTT1* OR составила 1,88 (CI 0,78-4,57), для гетерозиготных носителей мутантного аллеля (генотип +/del) – 0,76 (CI 0,35-1,63), что не различалось от значений OR для «нормальных» гомозигот (0,81 (CI 0,36-1,86)). Таким образом, полученные значения относительных рисков развития АП не указывают на связь с полиморфизмом гена *GSTT1*.

Таблица 19 – Относительные риски возникновения АП у детей с вариантами генотипа гена *GSTT1*

Генотипы	Дети с АП	Дети без АП	χ^2	<i>p</i>	<i>OR</i>	
	n = 38	n = 90			знач.	95% CI
Генотип +/+	0.289	0.333	2.00	0.37	0.81	0.36 – 1.86
Генотип +/ <i>del</i>	0.421	0.489			0.76	0.35 – 1.63
Генотип <i>del/del</i>	0.289	0.178			1.88	0.78 – 4.57

Таким образом, результаты проведенного исследования, направленного на исследование ассоциации полиморфизма гена *GSTM1* и *GSTT1* у детей с врожденными атрезиями пищевода показали статистически значимую связь с полиморфизмом гена *GSTM1* и отсутствие связи с полиморфизмом гена *GSTT1*.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ

Одной из основных задач проведенного исследования была описательная эпидемиология пороков развития пищеварительного тракта. Описательная эпидемиология заболеваний является важной составной частью изучения заболеваний в целом, поскольку дает возможность оценить характер распространения заболевания. Путем сбора популяционных данных описательная эпидемиология позволяет понять ситуацию в популяции относительно изучаемого заболевания, выдвигать гипотезы о причинах болезни, а также давать информацию для планирования и оценки профилактических программ в области здравоохранения [25]. Это делается с помощью описания изучаемого заболевания по различным характеристикам: географическое местоположение, время (конкретный год или промежуток времени), демографические характеристики больных (возраст, пол, расовая или этническая принадлежность и др.). Как было отмечено выше, изучению эпидемиологии пороков развития способствуют регистры врожденных пороков развития. К настоящему времени, благодаря ведению регистров врожденных пороков, во многих странах получены эпидемиологические характеристики врожденных аномалий, что дает нам возможность сравнить результаты собственного исследования с известными зарубежными данными.

Обсуждение результатов исследования по атрезии пищевода

Атрезия пищевода – одна из самых частых врожденных аномалий пищевода. АП возникает на 5-6 неделе эмбриогенеза в результате нарушения развития переднего отдела первичной пищеварительной трубки, из которой развивается как пищевод, так и трахея. В связи с этим известны две основные формы порока: атрезия пищевода (АП) с трахеопищеводным свищом и атрезия пищевода без соединения с трахеей. Порок выявляется в первые дни после рождения ребенка или пренатально и требует срочного хирургического вмешательства. Этиология порока

до настоящего времени неясна, предполагается участие как генетических, так и средовых факторов, т.е. скорее всего порок имеет мультифакториальную природу [80]. Нередко АП сочетается с другими аномалиями развития, включая известные синдромы хромосомной и генной этиологии. В группе аномалий развития пищевода АП является самым частым пороком, однако по уровню популяционной частоты порок относится к редким врожденным аномалиям.

На основании эпидемиологических исследований описаны географические, временные и этнические вариации частоты атрезии пищевода. Известно, что частота АП различается в различных географических регионах, даже в пределах одной страны. Так, в работе Rankin и соавт. (2005) показано, что частоты АП колеблются от 0,7 до 3,2 на 10000 рождений в пяти регионах Великобритании [133]. Значительные различия выявляются даже в пределах одной страны, так, в юго-восточной области Ирландии частота составила 0,51 на 10000, в то время как в другой области (графства Корк и Керри) частота АП составила 3,27 на 10000 [64]. В США выявлены различия в уровнях АП в разных штатах: 2,24/10000 в Гавайях [75], 2,33 в Техасе [62], 2,82 в Калифорнии [156]. Выраженные различия отмечаются и между европейскими странами: 1,83/10000 в Исландии [126], 2,96 во Франции [30], 3,13 в Объединенном Королевстве Великобритании [59]. Одной из возможных причин выявленных отличий может являться различный этнический состав популяций. Например, более низкие частоты порока отмечаются среди латиноамериканцев и афроамериканцев [51]. С другой стороны, межпопуляционные различия могут быть обусловлены различиями в методологии сбора данных (различия в диагностике, учете разных вариантов порока и способах отбора). Принимая во внимание выявляемые различия популяционных частот пороков развития, желательно, чтобы для каждой популяции были получены собственные оценки частоты порока. Это даст возможность определять ожидаемые частоты для регионов, а также определять эмпирические оценки риска атрезии пищевода с учетом региональных особенностей.

Проведение мониторинга ВПР в РФ позволило оценить частоту атрезии пищевода в различных регионах РФ, что невозможно было сделать ранее.

Результаты работы указывают на существование межрегиональных различий частот АП в регионах РФ. Диапазон колебаний составляет от 1,37 (95% CI 0,74-2,56) до 2,84 (95% CI 2,36-3,41). Средняя частота атрезии пищевода составляет 1,96 (95% CI 1,87-2,06) на 10000 рождений или 1 случай на 5102 рождений среди 30 региональных регистров РФ. Из 30 регионов в 16 регионах популяционная частота АП ниже средней, соответственно в 14 регионах – выше средней частоты (рисунок 10).

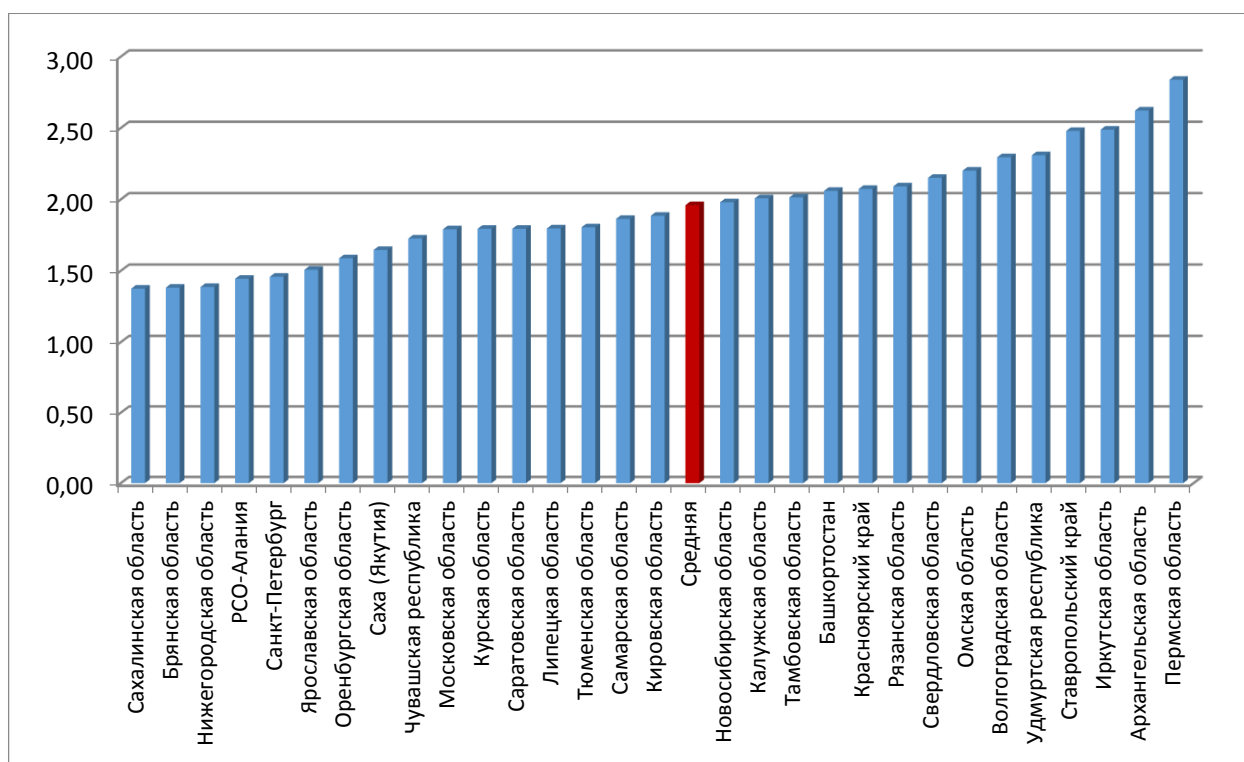


Рисунок 10 – Распределение регионов по частоте АП по отношению к средней частоте

Мы имеем возможность сравнить полученные в настоящем исследовании данные с данными других стран, входящих в системы международных регистров EUROCAT и ISBDSR (International Clearinghouse birth defects surveillance research). Так, по данным EUROCAT общая частота атрезии пищевода (Q39.0 и Q39.1) за 2001-2012 годы составила 2,36 на 10000 (1 на 4237 рождений) с учетом случаев порока у элиминированных плодов и 2,19 на 10000 или 1 на 4566 рождений без их

учета. Размах колебаний составил от 0,58 в одной из областей Ирландии до 3,99 в Страсбурге (Франции) [64].

В 2012 году были опубликованы данные по атрезии пищевода из 18 регистров ISBDSR за 10-летний период с 1998 по 2007 годы (N. Nassar et al., 2012) [134]. В это исследование были включены регистры Европы, США, Канады, Латинской Америки и Австралии. Всего за этот период было зарегистрировано 2943 случая атрезии пищевода.

В среднем частота составила 2,44 на 10000 с учетом плодов с диапазоном частот от 1,77 в Венгрии и Атланте до 3,68 в Южной Америке. При исключении плодов общая частота снижается незначительно и составляет 2,37/10000. Это связано с тем, что элиминированные плоды с АП составляют всего 3-5% от всех случаев порока.

Pedersen и соавт. (2012) проанализировали данные 23 регистров, входящих в EUROCAT, за 20-летний период (1987-2006) [67]. Средняя частота атрезии пищевода составила 2,43/10000 (95%CI 2,30-2,57). Межрегиональные различия варьировали от 1,27 до 4,55 на 10000. По данным Национальной сети профилактики врожденных пороков частота АП среди 14 программ за период 2004-2006 годы составила 2,12 на 10000 [159]. В исследовании, охватывающем период с 1965 по 1989 гг., по данным 9 программ ISBDSR, оценка частоты АП составила 2,56 на 10000 [16]. Однако в этом исследовании учитывались и случаи стеноза пищевода. Сходные оценки частот атрезии пищевода наблюдались и в других исследованиях [54].

Полученная в настоящем исследовании частота АП (1,96 на 10000 или 1 на 5102) ниже оценок частоты порока по данным EUROCAT и ISBDSR (таблица 20). Наиболее близкая оценка частоты АП (1.8 на 10000) получена французскими исследователями на базе данных Национального Центра атрезии пищевода, собирающего сведения о новых случаях АП среди живорожденных по всей стране [58]. Скорее всего низкие частоты пороков обусловлены их недоучетом в регистрах. Хотя при анализе частоты порока очень важно знать этнический состав популяции. В исследовании N. Nassar и соавт. (2012) низкие частоты получены в

двух штатах: Атланте и Техасе (1,77 и 1,81 на 10000), что авторы объясняют схожим этническим составом популяции в этих штатах, где более 2/3 детей имеют афроамериканское и испанское происхождение [134]. Ранее было показано, что женщины афроамериканского или испанского происхождения имеют меньший относительный риск рождения детей с АП [51; 75].

По данным Pedersen и соавт. (2012) в регистрах с частотой порока ниже 2 на 10000 ниже и уровень неизолированных форм АП [67]. Возможно, что имеет место недоучет случаев АП в случае множественных поражений.

Таблица 20 – Частота атрезии пищевода по данным различных регистров ВПР

Регистры	Ссылка	Число регистров	Частота	95% CI	Примечание
РФ (2000-2012)	Наст. данные	30	1,96	1,87-2,06	Без учета плодов
EUROCAT (2001-2012)	www.eurocat/	40	2,36	2,16-2,56	С учетом плодов
EUROCAT (2001-2012)	www.eurocat/	40	2,19	1,97-2,41	Без учета плодов
ISBDSR (1998-2007)	Nassar N. Et al. (2012)	18	2,44	2,35-2,53	С учетом плодов
EUROCAT (1987-2006)	Pedersen R. et al.(2012)	23	2,43	2,30-2,57	С учетом плодов
ISBDSR (1998-2007)	Nassar N. et al. (2012)	18	2,37	2,28-2,45	Без учета плодов
ISBDSR (1965-1975)	Robert et al. (1993)	9	2,56	-	
NBDPN (2004-2006)	Parker SE (2010)	14	2,12	-	-

Мы также сравнили полученные данные с результатами отдельных регистров европейских стран, входящих в систему EUROCAT за тот же временной период с 2000 по 2012 годы (таблица 21).

Таблица 21 – Частоты атрезии пищевода (на 10000 рождений) за 2000–2012 годы в регистрах стран Европы [64]

Австрия	Хорватия	Франция	Германия	Польша	Испания	Швейцария	Украина	Великобритания	Уэльс	Италия	Всего	Данное исследование
2,23	1,35	2,17	2,60	2,02	2,41	2,96	2,19	3,11	2,13	3,11	2,56	1,96

Из таблицы видно, что в пределах всех объединенных программ наблюдаются межпопуляционные колебания частот. Колебания частот порока наблюдаются и в региональных регистрах РФ. Однако, несмотря на различия географической локализации исследуемых выборок и изучаемых периодов, сравнение общей частоты АП в разных программах мониторинга ВПР выявило сходные результаты по частоте атрезии пищевода в пределах от 1 на 4099 до 1 на 4608 новорожденных [134]. Следовательно, все проведенные ранее исследования указывают на относительное постоянство частоты АП. Как подчеркивается в работе N. Nassar и соавт. (2012) [134], во всех международных исследованиях не выявлено какой-либо закономерности в распределении частот АП между соседними штатами или странами. Небольшие вариации в частоте АП могут возникать случайно, возможно, они являются следствием различий в описании, методах регистрации случаев АП. Например, более высокие частоты АП в Северной Америке и Израиле (3,68 и 3,54 на 10000 рождений соответственно) скорее всего обусловлены тем, что программы контроля пороков развития организованы на больничной основе, в которых используется активное выявление случаев специалистами в каждом госпитале. Однако более высокие частоты могут отражать действительно более высокий уровень АП в изучаемой популяции. И в таком случае необходимо проведение дальнейших исследований для выяснения ситуации. Напротив, при более низких частотах АП, в первую очередь, необходимо рассмотреть вопросы неполноты выявления и учета порока. Различные факторы

могут влиять на учет и регистрацию АП, включая принципы организации пренатального скрининга, опыт врачей, возможность элиминации плодов с выявленными аномалиями развития, возможности проведения патологоанатомических исследований и т.д. Мы полагаем, что низкие частоты АП в регионах РФ могут быть связаны с локальными проблемами, влияющими на учет или регистрацию случаев атрезии пищевода, и нуждающимися в изучении.

В настоящем исследовании мы показали отсутствие изменений частоты АП в динамике за 13 лет наблюдений. Анализ зарубежных данных за разные годы также показал, что в последние 3-4 десятилетия средняя частота АП остается стабильной. Так, в одной из наиболее ранних работ Fraser и соавт. (1987) определили частоту атрезии пищевода в Британской Колумбии, которая составила 2,79 на 10000 рождений [77]. Дераере и соавт. (1993) за период 1980-1988 годы выявили 442 случая атрезии пищевода, что составило 2,86 на 10000 рождений [54]. В работе Pedersen и соавт. (2012) при сравнении данных 23 регистров европейских стран показано, что частота атрезии пищевода за два десятилетних периода (1987-1996 и 1997-2006) составила соответственно 2,37 и 2,46 на 10000 рождений [67]. Различия между двумя декадами не достигали статистической значимости. Аналогичные выводы сделаны в работе Sfeir и соавт. (2013) [58]. Авторы показали, что частота АП составила 2,12 на 10000 за период 1980-1995 (данные 27 регистров) и 2,08 на 10000 в период 1995-2009 (данные 47 регистров). Таким образом, результаты нашего исследования согласуются с многочисленными зарубежными работами и указывают на отсутствие временных трендов, т.е. стабильность частоты порока во времени.

Как подчеркивалось выше, на основании объединения данных региональных регистров стало возможным изучение клинических и эпидемиологических характеристик врожденных пороков развития на большом массиве данных. В результате проведенного исследования, помимо популяционной частоты АП, мы получили ряд других эпидемиологических характеристик порока и сравнили их с данными зарубежных исследований. Как было сказано выше, по нашим данным

наблюдается небольшое преобладание мужского пола среди пораженных (1,3М:1Ж). Аналогичное распределение по полу наблюдается и в других работах.

Анализ клинико-анатомической структуры порока показал, что во всех исследованиях отмечается преобладание атрезии пищевода со свищем (таблица 22). Так, уже в упомянутом ранее наиболее крупном исследовании N. Nassar et al. (2012) из 2943 случаев 2020 (68,6%) – случаи АП с фистулой, 749 (25,5%) – АП без фистулы и 174 или 5,9% случаев – неизвестно [134]. По нашим данным в общей группе также преобладает АП со свищем, составляя 57,3%.

Таблица 22 – Характеристики атрезии пищевода по данным разных исследований

Источник данных	Соотношение полов (%)	Атрезия пищевода со свищем (%)	Доля изолированных форм АП
Собственные данные	М – 56 Д – 44	57,3	68,2
Debaere A et al., 1993	М – 62 Д – 48	67	50
Sfeir R. et al., 2013	М – 57 Д – 43	87	47
Pedersen et al. (2012)	М – 57,3 Д – 42,3	72,2	44,7
Forrester MB, Merz RD (2005)	-	67,2	-
Stoll C et al., 2009	-	-	53,5

Необходимо отметить, что в общей группе атрезий пищевода представлены как изолированные случаи порока, так и сочетанные формы с другими пороками развития (множественные нарушения). По нашим данным уровень изолированных форм АП превышал уровень неизолированных форм (68,2%). В ряде исследований доля сочетанных форм превосходит группу изолированной атрезии пищевода (таблица 22). В эту группу входят как синдромальные формы, так и неклассифицированные множественные пороки развития. В этом плане интересное и подробное исследование структуры атрезий пищевода было проведено С. Stoll и

соавт. (2009), которое было посвящено анализу ассоциированных пороков у пациентов с атрезией пищевода [30]. Среди 99 пациентов с АП 46 (46,5%) имели другие пороки развития. В этой группе были выявлены хромосомные синдромы (8%), синдромы моногенной этиологии (4%), включая анемию Фанкони, синдромы Фринса, Опица, CHARGE, VACTERL-ассоциацию (10%) и другие синдромальные формы. В то же время у 21 пациента были выявлены несиндромальные множественные комплексы ВПР. Среди них наиболее частыми были пороки сердечно-сосудистой системы (24%), мочеполовой системы (21%), пищеварительной системы (21%), скелетно-мышечной системы (14%). В других исследованиях также показано, что наиболее часто сочетающимися с АП аномалиями являются пороки сердечно-сосудистой системы (примерно треть от всех случаев), затем пищеварительной и мочеполовой систем [58; 67]. В нашей работе наблюдается такая же структура сочетаний пороков развития: наиболее часто встречались сочетания с врожденными пороками сердечно-сосудистой системы (35,6%), пороками мочеполовой (24,3%) и пищеварительной систем (20,7%). По нашим данным частота атрезии аноректального отдела у пациентов с АП во много раз превышает популяционную частоту атрезий аноректального отдела, что указывает на неслучайные комбинации пороков. Из этого следует важный вывод о том, что необходимо проведение дальнейших исследований для выяснения причин сочетаний врожденных аномалий, возможно с привлечением современных методов молекулярно-цитогенетического и молекулярно-генетического исследований. Кроме того, с практической точки зрения ребенка с АП необходимо обследовать на предмет выявления или исключения других пороков развития в других системах органов, как в целях уточнения диагноза, так и оказания своевременной медицинской помощи.

Впервые нами получены оценки относительного риска в зависимости от демографических показателей, регистрируемых при мониторинге ВПР. Риск АП статистически значимо выше для мужского пола, что согласуется и с данными других исследований. Так, мужской пол как фактор риска выявлен в работах Robert

и соавт. (1993), Lary и соавт. (2001), Haeusler и соавт. (2002) и других работах [16; 102; 130].

К факторам риска относится и возраст матери старше 35 лет, в этой группе выявлены значимые отличия в частоте порока по отношению к другим возрастным группам ($RR=1,51$). Выявленный нами характер зависимости атрезии пищевода от возраста матери отмечен и в других работах [54; 86; 134]. В крупном популяционном исследовании Шведского национального регистра за период 1984-2004 годы, включавшем 722 случая АП, было показано, что для женщин 35-40 лет риск АП в два раза превышает популяционный ($OR\ 2,09$), для женщин старше 40 лет – в 3 раза выше ($OR\ 3,04$). После исключения из этой группы хромосомных аномалий с АП выявленная ассоциация сохранялась [92].

В данном исследовании повышение относительного риска отмечается при первых родах ($RR = 1,36$). Повышенный риск для АП при первых родах получен и в исследовании Robert и соавт. (1993) [16]. В работе Oddsberg и соавт. (2008, 2012) более чем 30% снижение риска АП отмечено для вторых и третьих родов по сравнению с первыми родами.

Максимальная оценка относительного риска получена для низкой массы тела ($R=4,82$). Аналогичные результаты описаны и в зарубежных исследованиях [16; 134]. Следовательно, полученные нами закономерности распределения случаев атрезии пищевода в зависимости от изучаемых параметров в основном согласуются с данными других исследований.

Проведенные к настоящему времени популяционные исследования выявили существование различий в уровнях популяционных частот порока, отмечаются этнические и географические вариации частот АП [134], что может быть обусловлено многими факторами. В частности, это может быть связано с методологическими различиями. Например, регистры различаются в зависимости от того, является ли способ выявления пороков активным или пассивным. Другими причинами, объясняющими различные частоты аномалий, могут быть время, в течение которого ведется наблюдение, включаются ли мертворождения и прерванные беременности. Но в тоже время есть истинные различия,

обусловленные как генетическими характеристиками исследуемых популяций, так и средовыми факторами. Следовательно, изучение эпидемиологических характеристик порока может помочь в изучении его этиологии [118].

Обсуждение результатов исследования по порокам аноректального отдела

Несмотря на то, что атрезии/стенозы аноректального отдела представляют собой редкие пороки развития заднего прохода и прямой кишки, они составляют значительную долю в группе врожденных пороков пищеварительного тракта. Почти все аноректальные пороки (АРП) требуют раннего хирургического лечения. К сожалению, не всегда проведенное лечение полностью восстанавливает функции пораженных органов, обуславливая высокий уровень осложнений у больных. Таким образом, эти пороки представляют собой значимые социально-экономические и медицинские проблемы, заключающиеся в комплексной, мультидисциплинарной помощи, высоко специализированном хирургическом лечении и длительной реабилитации каждого пациента.

Также как и в случае атрезии пищевода, этиология аноректальных пороков (АРП) остается мало изученной. В изолированных случаях предполагается мультифакториальное происхождение порока. В этой ситуации для изучения особенностей распространения порока, поиска связей со средовыми факторами, оценок повторных рисков необходимо изучение эпидемиологических характеристик аномалии [48]. В настоящем исследовании получены данные по частотам АРП в 30 регионах РФ. Диапазон колебаний частот составил от 0,80 (Нижегородская область) до 2,89 (РСО-Алания) на 10000 рождений с общей частотой, равной 1,66 или 1 на 6024. Для сравнения мы приводим частоты 30 регистров EUROCAT (полноправные члены) (таблица 23). Диапазон колебаний частот в странах Европы составил от 1,46 (Загреб, Хорватия) до 4,86 (Мейнц, Германия) с общей частотой 2,97 или 1 на 3367. По данным исследований на отдельных выборках частота АРП колеблется от 1 на 2500 до 1 на 5000 новорожденных [52]. Более высокие частоты получены в эпидемиологическом

исследовании атрезии аноректального отдела в Гавайях за 14-летний период (1986-1999 годы) [74]. Общая частота составила 4,38 на 10000 рождений. В Китае частота АРП составила 4 на 10000 [158]. Самая высокая частота АРП получена в Саудовской Аравии (по данным одного из медицинских центров), которая составила 9,9 на 10000 рождений [13]. Таким образом, во всех работах, включая настоящее исследование, как и для атрезии пищевода, наблюдаются географические или межрегиональные различия частот. Однако частоты АРП в зарубежных исследованиях превышают частоты региональных регистров РФ. К сожалению, трудно определить причины различий. Можно предполагать влияние различных причин более низких оценок частот в регионах РФ: неполный учет или неполное выявление случаев порока, поздняя диагностика или другие причины. В то же время, по мнению Coschi и соавт. (2010) популяционные частоты грубых врожденных пороков развития, основанные на объединенных данных, служат референсными значениями для оценок частот, получаемых в региональных или национальных программах, а также для выявления регионов с более высокими или низкими по сравнению с ожидаемыми частотами пороков [95].

Длительный период наблюдения позволил оценить поведение порока в динамике.

Таблица 23 – Частоты атрезий аноректального отдела (Q42.0-Q42.3) на 10000 рождений

Регистры EUROCAT	Частота	Регистры	Частота
Antwerp (Belgium)	3,7	Архангельская область	1,95
Hainaut (Belgium)	3,66	Башкортостан	1,75
Zagreb (Croatia)	1,46	Брянская область	1,38
Auvergne (France)	3,34	Волгоградская область	1,81
French West Indies (France)	1,47	Иркутская область	1,75
Isle de la Reunion (France)	3,73	Калужская область	1,59
Paris (France)	3,35	Кировская область	1,43
Mainz (Germany)	4,86	Красноярский край	2,46
Saxony-Anhalt (Germany)	4,72	Курская область	1,36
Cork and Kerry (Ireland)	4,21	Липецкая область	0,93
Dublin (Ireland)	2,85	Московская область	1,67
SE Ireland	3,32	Нижегородская область	0,80
Emilia Romagna (Italy)	2,47	Новосибирская область	1,01

Окончание таблицы 23

Tuscany (Italy)	2,29	Омская область	1,88
Malta	3,4	Оренбургская область	1,77
N Netherlands (NL)	4,33	Пермская область	2,33
Norway	3,17	Рязанская область	1,66
Wielkopolska (Poland)	2,85	Самарская область	1,66
S Portugal	1,55	Санкт-Петербург	0,99
Basque Country (Spain)	2,9	Саратовская область	2,42
Valencia Region (Spain)	2,51	Саха (Якутия)	1,43
Vaud (Switzerland)	3,47	Сахалинская область	1,51
Ukraine	2,24	Свердловская область	1,96
South Yorkshire (UK)	1,92	РСО-Алания	2,89
N W Thames (UK)	3,47	Ставропольский край	1,57
Northern England (UK)	3,73	Тамбовская область	1,29
South West England (UK)	2,58	Тюменская область	1,66
Thames Valley (UK)	2,24	Удмуртская республика	1,67
Wales (UK)	4,27	Чувашская республика	1,33
Wessex (UK)	3,04	Ярославская область	1,39
Всего	2,97	ВСЕГО	1,66

В работе мы выявили тенденцию роста частоты АРП с течением времени. Для сравнения мы использовали данные EUROCAT за тот же период времени (2000-2012 годы) (таблица 24 и рисунок 11).

Таблица 24 – Суммарные частоты АРП по годам в базе данных РФ и EUROCAT

	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
РФ	0,62	1,82	1,50	1,60	1,68	1,82	1,62	1,80	1,56	1,30	1,81	2,00	2,19
EUROCAT	2,89	2,60	2,99	1,42	2,64	2,47	2,63	2,88	2,94	2,90	2,96	3,05	2,61

В регистрах EUROCAT и в других зарубежных исследованиях отмечается стабильный уровень пороков развития аноректальной области в течение времени [64; 74; 13].

В то же время в более раннем исследовании Yang и соавт. (1994) было обнаружено возрастание частоты анальной атрезии в течение времени [46]. Мы предполагаем, что выявленный нами тренд повышения частоты пороков в

динамике объясняется улучшением организации учета и регистрации пороков развития. Однако для выяснения причин наблюдаемого явления необходимо дальнейшее наблюдение за динамикой частоты порока как в отдельных регионах, так и в целом по РФ.

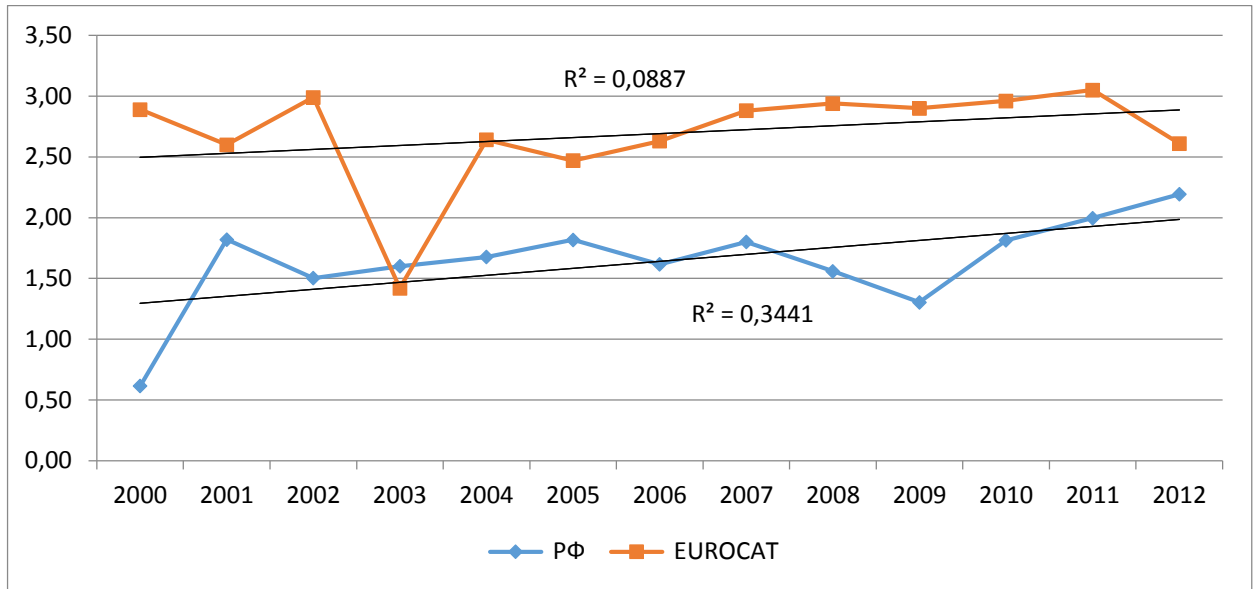


Рисунок 11 – Динамика частот АРП за 13 лет в регистрах РФ и EUROCAT

Благодаря большому размеру выборки в данном исследовании впервые представлена довольно подробная описательная эпидемиология АРП, включавшая как описание клинико-анатомической структуры этой группы пороков, так и анализ, и оценку связи между АРП и некоторыми демографическими показателями (половая принадлежность пораженных, возраст матери), а также масса тела при рождении и порядковый номер родов. Надо отметить, что аналогичных исследований, известных из литературы, не так много, кроме того, как правило, изучаемые выборки меньшего объема. Данные по некоторым параметрам порока представлены в таблице 25

Таблица 25 – Эпидемиологические характеристики АРП из разных исследований

Источник	Страна	Число случаев АРП	Соотношение полов	Живорожденные (%)	Изолированные случаи (%)
Настоящее исследование	РФ	1348	1,7М:1Ж	94,3	85,3
Cuschieri A. (2001)	Европа	1846	М>Ж	91,9	36,3
Wijers CHW et al (2013)	Европа	1417	1,8М:1Ж	86,7	45,7
Moore SW et al (2008)	Страны Африки	1401	2М:1Ж	-	81
Forrester MB (2002)	Гавайи (США)	124	1,5М:1Ж	92,7	23
De Blaauw I et al (2013)	Европа	203	1М:1Ж	-	28
Almaramhy H (2012)	Сауд. Аравия	188	1,9М:1Ж	-	61,2

Как видно из таблицы, независимо от места проведения исследования, во всех исследованиях наблюдается преобладание мужского пола среди пораженных. По разным данным соотношение М:Ж колеблется от 1,2:1 до 2:1 [119; 44]. Для объяснения преобладания мужского пола выдвигаются различные гипотезы, одна из которых заключается в различном влиянии пола во внутриутробном периоде на развитие не только мочеполовой системы, но и желудочно-кишечного тракта [102].

В нашем исследовании, как и в других известных работах, абсолютное большинство случаев встречается среди живорожденных детей. Это косвенно также указывает на то, что большая часть случаев АРП встречается изолированно и не является причиной мертворождения. Обычно случаи мертворождений отмечаются при множественных поражениях, включая АРП.

Как показано в данном исследовании, из четырех форм в структуре пороков аноректального отдела большую долю составляют атрезии/стенозы анального отверстия без свища (45,4% от всех случаев порока), в то же время атрезии/стенозы прямой кишки со свищем представляют собой самую редкую форму (8,16%). В целом чаще поражается анальный отдел (77,45%) по сравнению с ректальным отделом кишечника. Сходные результаты получены в эпидемиологическом

исследовании аномалий аноректального отдела Cuschieri и соавт. (2001) [52]. Согласно этому исследованию также большую часть пороков составляли пороки нижнего отдела (анального) (87,1%). Среди всех случаев порока большую долю составляют случаи атрезий без свища, например, в настоящем исследовании они составили 59,79%, в работе А. Cuschieri (2001) – 69,7%. Но есть исследования, в которых АРП с фистулами встречались чаще, чем без фистулы [155]. Как предполагает А. Cuschieri, эти различия могут быть как артефактами, так и реальными. Артефактные различия связаны с точностью диагностики, описания и кодирования аномалии. Но возможно, что различия в данных отражают реальные географические отличия частот пороков. Важно проводить дальнейшие исследования для изучения популяционных характеристик отдельных типов атрезий.

Противоречивые данные получены для соотношения изолированных и ассоциированных случаев порока; в разных исследованиях доля изолированных случаев колеблется от 85% до 23% (таблица 25). S. R. Saha и соавт. (2005) провели детальное обследование мочеполовой системы в 220 случаях АРП (УЗИ, рентгенография, рентгенография люмбо-сакральной области) [143]. Пороки уrogenитальной сферы были выявлены в 24,54% случаев. Учитывая высокую частоту таких аномалий, авторы предлагают сделать клиническое обследование уrogenитальной системы у детей с АРП обязательным. Высокий уровень сочетанных случаев отмечен в исследовании Stoll и соавт. (2007), в котором из 174 пациентов с пороком сочетанные случаи составили 49,4%, а изолированные соответственно 50,6% [29]. В работе Cho и соавт. (2001) дополнительные аномалии были выявлены у 71% детей с АРП, а изолированные случаи составили 29% [44].

G. Casaccia и соавт. (2009) показали, что АРП часто (в 64% случаев) встречаются в сочетании с одним или более пороками развития других органов и систем [41]. Предыдущие исследования указывают на то, что сочетание пороков чаще возникает при «высоких» аномалиях, которые являются более сложной патологией, с трудом поддаются лечению и имеют плохой прогноз в отношении функции, чем при «низких» аномалиях, которые вызывают меньше трудностей,

лучше поддаются лечению и имеют хороший прогноз восстановления функции пораженного органа.

Таким образом, в нашем исследовании доля изолированных случаев атрезии аноректального отдела по данным мониторинга превышает данные других исследований (85,3%), что, скорее всего, связано с недовыявлением ассоциированных аномалий. Эти различия можно объяснить разной глубиной обследования новорожденных, длительностью наблюдения, диагностическими возможностями обследования. Помимо этого, различия в уровне неизолированных форм АРП в определенной степени связаны с разными методологическими подходами. В некоторых исследованиях учитывались только крупные пороки развития, в других, как, например, в работе Cho и соавт. (2001) учитывались как грубые пороки развития, так и малые аномалии [44].

Анализ сочетанных случаев показал, что наиболее часто встречались сочетания АРП с врожденными пороками сердечно-сосудистой системы (30%), пищеварительной (26,7%) и мочеполовой (20,3%) систем. Пороки костно-мышечной и нервной систем встречались соответственно в 12,9% и 6,1% случаев сочетаний с АРП, в остальных случаях (4%) отмечались сочетания с пороками развития органов других систем. Изучение спектра ассоциированных с АРП аномалий проведено в ряде зарубежных исследований, аналогичные отечественные исследования нам неизвестны. В 2001 году Cho и соавт. провели ретроспективный анализ 103 детей с АРП [44]. В отличие от нашего исследования на первом месте по частоте сочетания с АРП находится мочеполовая система (49%), на втором – костно-мышечная система (43%), на третьем месте – черепно-лицевые аномалии (34%). Аномалии сердечно-сосудистой системы составили 27%, пищеварительной системы – 18%, дыхательной и нервной систем – 13 и 12% соответственно. Stoll и соавт. (2007) выявили, что наиболее часто сочетающимися аномалиями у пациентов с АРП являются пороки развития мочеполовой системы (81,1%) и скелетной системы (45,5%) [29]. В мультицентровом исследовании пациентов с АРП из европейских регистров (Европейский консорциум аноректальных аномалий – ARM-NET) выявлено, что у 72% пациентов с АРП имеются

ассоциированные аномалии развития: аномалии скелета встретились в 36% случаев, пороки сердца в 31% и аномалии почек в 29% случаев [73]. В исследовании из Саудовской Аравии на выборке из 188 случаев АРП самый высокий процент сочетаний (34%) наблюдался для пороков мочеполовой системы, на втором месте – пороки развития сердечно-сосудистой системы (19%) [13].

Одно из самых крупных исследований проведено в 2008 году Moore и соавт. в Африке, которое включало данные о 1401 пациенте с АРП. Согласно их данным наиболее частыми ассоциациями являются сочетания с пороками мочеполовой системы (30,7%), затем идут пороки костно-мышечной системы (20,2%), сердечно-сосудистой системы (19%), пищеварительной (17,2%) и нервной (8,6%) систем [111]. В работе Ratan и соавт. (2004) сопутствующие аномалии в основном представлены пороками мочеполовой системы (21%), позвоночника и спинного мозга (8%), других отделов пищеварительного тракта (10%) и сердца (20%) [28]. В работах Nah и соавт. (2012) и Bălănescu и соавт. (2013), в отличие от настоящего исследования, выявлен очень высокий уровень сочетанных аномалий (68-78% случаев) [18; 32]. Следует отметить, что эти исследования были проведены на выборках небольшого размера (99 и 50 случаев соответственно). Наиболее высокий процент сочетаний АРП с другими пороками развития отмечался для пищеварительной (36%), мочеполовой (28,28%-24%) и скелетной (26,26%) систем. Но в отличие от нашего исследования аномалии сердечно-сосудистой системы выявлены всего в 16% случаев. Более близкие к результатам нашего исследования результаты получены в работе Ciongradi и соавт. (2016), в которой ассоциированные аномалии встретились в 26,02% случаев, из них в 9,58% – аномалии мочеполовой системы (гидронефроз, гипоспадия и крипторхизм), в 7,53% – аномалии сердечно-сосудистой системы (тетрада Фалло, дефекты перегородок, коарктация аорты) [22]. Интересно отметить, что атрезии аноректального отдела в 7,2% случаев сочетаются с атрезией пищевода и наоборот.

Высокий уровень сочетаний АРП с атрезией пищевода (9% и 5,47%) выявлен в работах de Vlaauw и соавт. (2013) и Ciongradi и соавт. (2016) [73; 22]. Таким образом, частота атрезий другого отдела значимо выше ожидаемой

(популяционной) частоты. Это может указывать на неслучайное сочетание этих пороков, на общность их этиопатогенетических факторов. Для ответа на эти вопросы необходимо проведение дальнейших исследований.

Мооге и соавт. (2013) в обзоре литературы по ассоциациям аноректальных пороков пишет, что дополнительные аномалии развития при АРП встречаются в 28-72% случаев [111]. Такой широкий диапазон сочетаний изучаемого порока с другими ВПР определяется, по мнению автора, возможностями и глубиной обследования, и точностью диагностики. В основном эти случаи представлены множественными пороками развития (два и более), но не относящимися к известным синдромам или ассоциациям. В связи с высоким уровнем сочетаний ВПР автор предполагает, что аноректальные пороки представляют не локальное нарушение, а являются частью более широкого спектра дефектов «полей развития», возникающих в эмбриогенезе. Ассоциированные аномалии не только являются причиной смерти таких больных, но и определяют их качество жизни. Мооге и соавт. (2013) указывает, что в большинстве исследований на первом месте среди других сочетанных с АРП пороков находятся пороки мочеполовой системы, хотя и пороки сердечно-сосудистой и пищеварительной систем также встречаются нередко [111]. В нашем исследовании на первом месте находятся пороки сердечно-сосудистой системы (30%), а пороки мочеполовой системы занимают третье место (20%). Возможно, это является результатом неполного обследования новорожденных детей с АРП, что не позволяет выявить дополнительные пороки развития.

Резюмируя эту часть исследования, следует подчеркнуть, что выявленные частоты и спектр ассоциированных с АРП аномалий варьируют в разных исследованиях, но в целом уровень ассоциированных состояний достаточно высок. В этой связи у детей с АРП (независимо от типа порока) должно быть предусмотрено тщательное обследование наиболее часто поражаемых органов и систем.

Известно, что изучение эпидемиологических характеристик заболеваний важно для понимания природы их возникновения, выявления факторов риска и

выделения групп повышенного риска. Проведение крупных популяционных исследований в сочетании с данными по различным демографическим и клиническим факторам позволяет выявлять факторы риска развития изучаемых врожденных аномалий.

В своей работе мы показали, что из регистрируемых показателей повышенные оценки относительного риска АРП выявлены для мужского пола (RR=1,28) и массы тела ниже 3000 г (RR=1,69). Преобладание мужского пола и низкой массы тела (внутриутробная задержка развития) выявлены и в других исследованиях [3; 52; 74; 21; 38; 22; 136]. Такое единообразие результатов позволяет нам считать, что пол и низкая масса тела являются факторами риска для пороков аноректальной области.

По данным настоящего исследования для остальных параметров (возраст матери и порядковый номер родов) относительные риски не повышены. Данные других исследований по этим параметрам не так однозначны. Например, в исследовании Wijers и соавт. (2013) в отличие от наших данных обнаружено преобладание первых родов с относительным риском, равным=1,6 (95%CI 1,4-1,8), незначительное преобладание матерей более молодого возраста (28,9 против 32,2 года в контроле), а масса тела при рождении не отличалась от контроля [21]. Более молодой возраст матерей обнаружен и в работе Ciongradi и соавт. (2016) [22]. Таким образом, на основании известных к настоящему времени данных, мужской пол пораженных, внутриутробная задержка развития, молодой возраст матери могут оказывать влияние на риск возникновения АРП.

Для представления пространственной картины частот изучаемых пороков совместно с лабораторией геномной географии Института общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН (зав. д.б.н. О.П. Балановский) были построены карты частот атрезии пищевода и атрезии аноректального отдела. Визуальный анализ указывает на отсутствие единого «центра влияния», характер которого определяет распространения ВПР. К сожалению, ограниченное количество данных не позволяет проводить какой-либо анализ проведенной работы.

В то же время сейчас пространственная эпидемиология приобретает все большее значение в изучении не только инфекционных, но и других заболеваний и в частности, врожденных пороков развития. Географические факторы могут быть важными детерминантами риска врожденных дефектов. Поэтому важно исследовать географическое распределение врожденных дефектов, чтобы определить факторы, ответственные за выявленные закономерности. Такая информация может быть полезна в разработке мероприятий по профилактике врожденных аномалий. В настоящее время это направление разрабатывается в США. В 2010 году S. Gebreab, используя географическую информационную систему и статистические данные, показал на примере лицевых расщелин небольшие пространственные различия в распределении частот в штате Юта, но без четкой пространственной кластеризации. Автор предполагает, что отсутствие кластеризации может указывать на отсутствие общего экологического фактора как причины повышенного риска лицевых расщелин [79]. Важным является вывод автора о том, что данные о врожденных пороках развития, собранные системами мониторинга в сочетании с методами географических информационных систем, могут быть полезными в качестве предварительного и экономически эффективного метода описательной эпидемиологии ВПР. А органы здравоохранения могут использовать эту информацию для оптимизации профилактических программ, направленных на снижение уровня врожденных пороков в популяции.

Интересным является исследование A. Mburia-Mwalili, A. Odoi (2016), целью которого было изучение пространственного распространения ВПР. Материалом послужили данные мониторинга ВПР в штате Невада и социально-экономические показатели штата [109]. Полученные данные свидетельствуют о значительной пространственной кластеризации врожденных дефектов в Неваде. Дальнейшие исследования, по мнению авторов, должны быть сосредоточены на областях с высоким уровнем распространения ВПР (кластерах) для выяснения факторов риска.

Таким образом, как подчеркивают Sfeir и соавт. (2013), подобные исследования показывают высокую эффективность популяционно-

организованных регистров [58, 61]. Регистры обеспечивают возможность дать органам здравоохранения важную информацию относительно эпидемиологии редких заболеваний, в том числе атрезий пищеварительного тракта. Результаты анализа таких баз данных также полезны пренатальной и неонатальной служб для информации и оптимального консультирования родителей пораженного ребенка.

Для более подробного изучения клинико-генетических характеристик атрезии пищевода и аноректального отдела в работе были обследованы 106 пробандов с данными пороками: 39 пробандов с атрезией пищевода и 67 – с атрезией аноректального отдела. Повторный случай (два пораженных sibса) встретился только в группе атрезий пищевода, что составило 2,6%. По данным литературы, частота повторных случаев колеблется от 1% до 4% [122]. Учитывая низкую частоту повторных случаев АП, предполагается низкий повторный риск порока для родственников первой степени родства. Тем не менее, существуют доказательства о генетической предрасположенности к возникновению порока: 1) для изолированной АП конкордантность для монозиготных близнецов выше (67%), чем для дизиготных (42%); 2) результаты экспериментальных исследований, выявивших гены-кандидаты; 3) АП – нередкий симптом различных моногенных и хромосомных синдромов; 4) наличие семейных случаев АП [45]. Среди атрезий аноректального отдела в нашей выборке не встретилось ни одного повторного случая, что, скорее всего, является результатом малого размера выборки. Однако по данным литературы частота семейных случаев порока колеблется от 1,4% до 8% [91; 111]. По мнению авторов, эти данные указывают на роль генетических факторов в развитии порока и их необходимо учитывать при проведении медико-генетического консультирования семей с атрезиями ЖКТ.

Особое внимание необходимо обратить на сочетанные случаи атрезий с другими пороками развития, поскольку частота таких сочетаний очень высока. По данным мониторинга сочетания АП с другими пороками встречались в 31,8% всех случаев порока, в то же время в выборочном исследовании комбинации пороков встретились в 39,3% случаев. Из всех сочетанных случаев наиболее часто встречались сочетания с врожденными пороками сердечно-сосудистой системы

(35,6%), пороками мочеполовой (24,3%) и пищеварительной системы (20,7%). Интересно отметить, что в 7,6% атрезия пищевода сочеталась с атрезией анального отдела, т.е. отмечаются множественные атрезии пищеварительного тракта. Сочетанные пороки костно-мышечной и нервной систем встречались соответственно в 6,9% и 4,5% случаев АП. В выборке пробандов с атрезией пищевода из сочетанных случаев пороки сердца выявлены в 20%, пороки пищеварительной системы – в 26,7%, мочеполовой – в 13,3% случаев. Известные синдромы и ассоциации выявлены в 20% случаев.

Ранее Chittmitrapar и соавт. (1989) получили следующее распределение ассоциированных пороков развития в группе атрезий пищевода: ВПР сердечно-сосудистой системы – 29%, мочеполовой системы – 14%, пищеварительной – 13%, скелетной системы – 10%, дыхательной системы – 6% [124]. В 2010 году шведские исследователи показали, что около 50% детей с АП имели ассоциированные аномалии [122]. По данным одного из последних исследований, включавших 116 случаев АП, доля сочетанных случаев составила 46,6% [27]. В этой группе пороки ССС составили 23,4%, мочеполовой – 20,1%, пищеварительной – 20,9%, скелетной – 13,7%, нервной системы – 7,3%. На основании приведенных работ, включая наше исследование, видно, что, несмотря на различия в процентных отношениях, структура сочетанных пороков везде одинакова: самыми частыми являются пороки сердца, пороки мочеполовой и пищеварительной систем.

Для пороков аноректального отдела по данным мониторинга сочетанные случаи наблюдались в 14,74% случаев, в то же время доля сочетанных случаев в выборке пробандов с АА была значительно выше: 37,3%. Мы предположили, что низкая доля сочетанных случаев атрезии аноректального отдела в мониторинговом регистре может быть объяснена недовыявлением или неполным описанием фенотипов детей с пороками развития. Наиболее часто встречались сочетания с врожденными пороками сердечно-сосудистой системы (30% по программе мониторинга и 20% в выборке пробандов), пищеварительной системы (26,7% в системе мониторинга и 32% в выборке с атрезией пищевода), пороками мочеполовой (20,3% и 12% соответственно). В ретроспективном исследовании

Saha и соавт. (2005) частота ассоциированных с атрезией ануса пороков развития составила 24,54%, пороки мочеполовой системы составили 24,99% [143]. Stoll и соавт. (2007) подчеркивает, что практически каждый второй пациент с атрезией аноректального отдела имеет сочетанные пороки развития [29]. В целом по результатам разных исследований частота сочетаний с другими пороками развития при аноректальных атрезиях высокая и колеблется в интервале 28-72% [111; 78].

Несмотря на небольшой размер выборки, почти в 10% случаев в проведенном исследовании выявлены известные синдромальные формы МВПР: VACTER ассоциация (6,6%), синдром Дауна (1,9%) и синдром Паллистера-Холл.

Исходя из полученных результатов, основной вывод заключается в том, что для новорожденных с атрезией аноректального отдела обследование на выявление других пороков должно стать рутинным скринингом, а семьи должны направляться на медико-генетическое консультирование в большинстве осложненных случаев порока.

Полиморфизм генов глутатион-s-трансфераз у детей с изолированной формой атрезии пищевода

Таким образом результаты проведенного исследования, направленного на исследование ассоциации полиморфизма гена *GSTM1* и *GSTT1* у детей с врожденными атрезиями пищевода показали статистически значимую связь с полиморфизмом гена *GSTM1* и отсутствие связи с полиморфизмом гена *GSTT1*.

В ряде исследований, посвященных оценке связи генотипов GST матерей с различными пороками развития у детей, была выявлена значимая ассоциация с полиморфизмом гена *GSTM1* [31].

Поскольку ранние этапы развития эмбриона происходят в условиях околоплодных вод, образованных главным образом пропотеванием плазмы из кровеносных сосудов матери, поллютанты внешней среды с которыми мать находилась в контакте могут содержаться в ее сыворотке и оказывать негативное воздействие на эмбрион или плод. Для таких факторов как курение табака и

потребление матерью алкоголя была продемонстрирована связь с частотой АП [107; 80]. Известно, что нормальная дифференциация передней кишки на вентральную часть (трахею) и дорсальную часть (пищевод) начинается на четвертой неделе и завершается на 6-7 неделе жизни эмбриона. В этой связи важно отметить, что в исследовании Raijmakers и соавторы (2001) было показано, что фермент *GSTM1* в основном содержится в тканях эмбриона, омываемых амниотической жидкостью: тканях пищевода, тонкой кишки и легких, тогда как во всех других исследованных тканях его содержание было минимальным. Исходя из этого можно предположить, что в конкретный период раннего развития полиморфизмы *GSTM1* матери могут иметь важное значение в процессах детоксикации некоторых классов ксенобиотиков.

Вместе с тем известно, что частота нулевого (del) аллеля в популяции европеоидов достигает до 50-75%. Учитывая все возрастающее загрязнение окружающей среды, связанное в том числе и с антропогенной деятельностью человека, можно было бы ожидать заметного прироста частоты изолированных форм АП. Однако даже в промышленно развитых регионах данной тенденции не отмечается [132; 134].

Учитывая обнаруженную в настоящем исследовании ассоциацию АП с гетерозиготностью по ins/del полиморфизму *GSTM1* у детей и данные полученные в других исследованиях по полиморфизму *GSTM1* у матерей детей с АП, можно предположить, что формирование данного порока развития представляет собой многофакторный процесс, являющийся результатом кумулятивного эффекта особенностей генотипа и матери и плода, приведший к сниженной экспрессии или отсутствию каталитической активности фермента в тканях эмбриона омываемых амниотической жидкостью, в частности пищевода.

Для более полного понимания механизмов взаимодействия полиморфизмов гена *GSTM1* матери и плода, а также влияния средовых факторов, способных нарушать механизмы дифференциации первичной кишки необходимо проведение дальнейших клинико-генетических и эпидемиологических исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Целью настоящей диссертационной работы было комплексное изучение врожденных атрезий пищевода и аноректального отдела, включающее эпидемиологические и клинико-генетические исследования. Описательная эпидемиология пороков основана на анализе данных мониторинга ВПР за 13-летний период наблюдений (2000-2012 годы) в 30 регионах Российской Федерации. Длительный период наблюдений ВПР по единой унифицированной форме позволил определить не только суммарные, но и региональные оценки частот изучаемых пороков (атрезии пищевода и атрезии аноректального отдела), которые ранее не могли быть получены и которые могут использоваться в регионах как ожидаемые частоты порока, что важно для планирования объемов медицинской помощи детям с ВПР. Очевидно, что это определяет целесообразность существования системы мониторинга ВПР как части системы профилактики врожденных аномалий. В работе показано, что за 13-летний период, несмотря на ежегодные колебания уровня пороков, для атрезии пищевода не выявлено ни положительного или отрицательного временного тренда, что соответствует известным зарубежным данным. В то же время для атрезии аноректального отдела выявлена тенденция роста частоты порока за исследуемый период.

Изучение взаимосвязи пороков с регистрируемыми в ходе мониторинга демографическими показателями позволило выявить среди них факторы, повышающие относительные риски развития пороков. Для атрезии пищевода к таким факторам относится низкая масса тела при рождении ($RR=4,82$), возраст матери выше 35 лет ($RR=1,51$) и первые роды ($RR=1,36$). Для атрезии аноректального отдела к факторам риска относятся масса тела новорожденного ниже 3000 г ($RR=1,69$) и мужской пол пробанда ($RR=1,28$). Таким образом, изучение и описание эпидемиологических характеристик врожденных пороков развития важно для более четкого их понимания, выявления групп повышенного риска и выявления факторов риска их развития. Так или иначе, полученные нами в работе данные нуждаются в более глубоком изучении и объяснении. Но нам

представляется важным учитывать полученные показатели при комплексной оценке риска рождения ребенка с врожденными пороками развития, особенно в случаях проспективного консультирования семей.

Важно подчеркнуть, что анализ структуры каждой группы пороков показал, что, наряду с изолированными формами, большую долю составляют сочетанные формы, при которых у одного больного встречаются два и более пороков развития. В диссертационном исследовании показано, что как в группе атрезий пищевода, так и в группе атрезий аноректального отдела высок вклад сочетанных форм. Причем наиболее часто изучаемые пороки комбинируются с пороками сердечно-сосудистой (35,6% для АП и 30% для АРП), мочеполовой (24,3% для АП и 20,3% для АРП) и пищеварительной систем (20,7% для АП и 26,7 для АРП). Почти у 10% всей выборки обследованных пациентов выявлены известные ассоциации (VACTER-ассоциация) и наследственные синдромы (синдромы Дауна и Паллистера-Холл). Предполагается, что высокая частота атрезий ЖКТ в клинической картине генетически обусловленных синдромов является косвенным указанием участия наследственных факторов в происхождении и самих пороков.

Для изучения генетической основы пороков мультифакториальной природы в настоящее время проводятся исследования по выявлению генов-кандидатов или генов, участвующих в формировании наследственной предрасположенности к развитию порока. В данном исследовании впервые была предпринята попытка выявления генов предрасположенности путем анализа ассоциаций атрезии пищевода с полиморфными вариантами генов глутатион-s-трансфераз. Полученные данные показывают, что относительный риск развития АП в 4 раза выше у гетерозиготных носителей делегационной аллели гена *GSTM1*, что позволяет рассматривать полиморфизм гена *GSTM1* в качестве одного из генетических факторов предрасположенности развития атрезий пищевода. Однако эти данные нуждаются в дальнейших исследованиях.

ВЫВОДЫ

1. На основе данных эпидемиологического мониторинга ВПР за 13-летний период наблюдения впервые для разных регионов РФ получены популяционные частоты врожденных атрезий пищевода и аноректального отдела. Обобщенная частота атрезии пищевода по регионам РФ составила 1,96 (95% CI 1,87-2,06) на 10000 рождений, частота атрезий аноректального отдела составила 1,66 (95% CI 1,57-1,75) на 10000 рождений.

2. Для атрезии пищевода не выявлено изменений частоты порока за весь период наблюдений. В то же время для атрезии аноректального отдела выявлена тенденция роста частоты порока во времени. Картографический анализ свидетельствует об отсутствии единого «центра влияния», характер распространения которого определяет изучаемые врожденные пороки развития.

3. Показано, что атрезии пищевода и аноректального отдела представляют собой сложные, гетерогенные группы пороков, включающие изолированные, сочетанные и синдромальные формы. Доля изолированных форм в группе атрезий пищевода составляет 68,2%, в группе аноректальных атрезий – 85,3%. В структуре сочетанных форм преобладают пороки сердечно-сосудистой (35,6% для АП и 30% для АРА) и пороки мочеполовой системы (24,3% для АП и 20,3% для атрезий аноректального отдела).

4. Впервые выявлена взаимосвязь частоты атрезий ЖКТ с демографическими показателями, для которых рассчитаны величины относительного риска. Для атрезии пищевода к факторам риска относятся низкая масса тела ребенка при рождении ($RR=4,82$), и первые роды ($RR=1,36$), возраст матери старше 35 лет ($RR=1,51$). Для атрезии аноректального отдела повышенные оценки относительного риска выявлены для низкой массы тела новорожденных с пороком развития ($RR=1,69$) и мужского пола пробанда ($RR=1,28$).

5. Результаты проведенного исследования, направленного на изучение ассоциации полиморфизма генов *GSTM1* и *GSTT1* у детей с врожденными атрезиями пищевода показали статистически значимую связь с полиморфизмом гена *GSTM1* и отсутствие связи с полиморфизмом гена *GSTT1*.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Полученные оценки региональных популяционных частот пороков развития пищеварительного тракта следует использовать как ожидаемые частоты, которые необходимо учитывать при разработке профилактических программ и при планировании объема лечебных мероприятий для врожденных пороков развития на региональном уровне.

2. Факторы, при которых выявлен повышенный относительный риск возникновения атрезий пищеварительного тракта (возраст матери старше 35 лет, низкая масса тела ребенка при рождении, мужской пол), следует учитывать при медико-генетическом консультировании.

3. Высокий уровень ассоциации атрезий пищевода и аноректального отдела с пороками развития других органов указывает на необходимость тщательного комплексного обследования новорожденных детей с этими пороками, поскольку ассоциированные аномалии являются причиной высокого уровня заболеваемости и смертности детей с атрезиями ЖКТ.

4. Полученные материалы работы могут быть использованы в методических рекомендациях для последипломного обучения врачей-генетиков, неонатологов, педиатров, детских хирургов, а также студентов медицинских ВУЗов.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

В современном отечественном здравоохранении необходимо дальнейшее изучение и описание эпидемиологических характеристик врожденных пороков развития для более четкого их понимания, выявления групп повышенного риска и выявления факторов риска их развития. Полученные нами в работе данные нуждаются в более глубоком изучении и объяснении. Важно учитывать полученные показатели при комплексной оценке риска рождения ребенка с врожденными пороками развития в случаях проспективного консультирования семей. Также, в связи с тем, что ассоциированные аномалии являются причиной высокого уровня заболеваемости и смертности детей с атрезиями ЖКТ, то высокий уровень ассоциации атрезий пищевода и аноректального отдела с пороками развития других органов указывает на необходимость тщательного комплексного обследования новорожденных детей с этими пороками

Для более полного понимания механизмов взаимодействия полиморфизмов гена *GSTM1* матери и плода, влияния средовых факторов, которые нарушают механизмы дифференциации первичной кишки необходимо проведение дальнейших клиничко-генетических и эпидемиологических исследований.

Таким образом, комплексное изучение врожденных пороков развития ЖКТ на эпидемиологическом, клиническом и молекулярно-генетическом уровне важно для понимания особенностей их распространения, выявления факторов риска, природы и механизмов возникновения врожденных пороков развития

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АА – анальная атрезия

АП – атрезия пищевода

АРП – аноректальные пороки

АРМ – аноректальные мальформации

ВПр – врожденные пороки развития

ВПС – врожденные пороки сердца

ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии

МВПр – множественные пороки развития

ПЦР – полимеразная цепная реакция

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ТЭС – трахеоэзофагальный свищ

CI – confidence interval – доверительный интервал

RR – relation risk – относительный риск

ICBDSR – International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Балановская, Е.В., Нурбаев, С.Д. Компьютерная технология геногеографического изучения генофонда. IV. Популяции в пространстве главных компонент / Е.В. Балановская, С.Д. Нурбаев // Генетика. – 1997. – Т. 33. – № 12. – С. 1693-1710.
2. Балановская, Е.В., Нурбаев, С.Д., Рычков, Ю.Г. Компьютерная технология геногеографического изучения генофонда. I. Статистическая информация карт / Е.В. Балановская, С.Д. Нурбаев, Ю.Г. Рычков // Генетика. – 1994. – Т. 30. – № 7. – С. 951-965.
3. Демикова, Н.С. Эпидемиологический мониторинг врожденных пороков развития в Российской Федерации и его значение в профилактике врожденных аномалий у детей: автореферат дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.09 / Н.С. Демикова. – М., 2005. – 237 с.
4. Демикова, Н.С., Кобринский, Б.А. Эпидемиологический мониторинг врожденных пороков развития в Российской Федерации / Н.С. Демикова, Б.А. Кобринский. – М.: ООО «Пресс-Арт». – 2011. – 236 с.
5. Доклад о состоянии здоровья детей в Российской Федерации (по итогам Всероссийской диспансеризации 2002 года). – М., 2003. – 96 с.
6. Долгов, Ю.А. Статистическое моделирование: Учебник для ВУЗов / Ю.А. Долгов. – Тирасполь: РИО ПГУ. – 2002. – 280 с.
7. Ленюшкин, А.И. Хирургическая колопроктология детского возраста: руководство для врачей / А.И. Ленюшкин. – М.: Медицина, 1999. – 365 с.
8. Лимборская, С.А., Хуснутдинова, Э.К., Балановская, Е.В. Этногеномика и геногеография народов Восточной Европы / С.А. Лимборская, Э.К. Хуснутдинова, Е.В. Балановская. – М: Наука. – 2002. – 264 с. – С. 20-30.
9. Менчер, Э.М., Крачун, Г.П., Леонова, Н.Г. Методика математического моделирования временных рядов для исследования медико-демографических процессов / Э.М. Менчер, Г.П. Крачун, Н.Г. Леонова // Вестник ПГУ. Серия: Медико-биологические и химические науки. – 2003. – Т. 18. – № 2. – С. 3-6.

10. A population-based case-control study of oral chlordiazepoxide use during pregnancy and risk of congenital abnormalities / A.E. Czeizel, M. Rockenbauer, H.T. Sorensen [et al.] // *Neurotoxicol Teratol.* – 2004. – Vol. 26. – № 4. – P. 593-598.
11. A population-based case-control teratologic study of nitrazepam, medazepam, tofisopam, alprazolam and clonazepam treatment during pregnancy / E. Eros, A.E. Czeizel, M. Rockenbauer [et al.] // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2002. – Vol. 101. – № 2. – P. 147-154.
12. Acetaminophen use in pregnancy and risk of birth defects: findings from the National Birth Defects Prevention Study / M.L. Feldkamp, R.E. Meyer, S. Krikov [et al.] // *Obstet Gynecol.* – 2010. – Vol. 115. – № 1. – P. 109-115.
13. Almaramhy, H.H. Incidence and spectrum of anorectal malformations in Western Saudi Arabia / H. H. Almaramhy // *Saudi medical journal.* – 2012. – Vol. 33. – №. 12. – P. 1334-1339.
14. Amussat, J.Z. Gustiure d'une operation d'anus artificial pratique avec succes par un nouveau procede / J.Z. Amussat // *Gaz. Med. Paris.* – 1835. – Vol. 3. – P. 735-758.
15. An 18-year experience of tracheoesophageal fistula and esophageal atresia / J. Seo, Y. Kim do, A.R. Kim [et al.] // *Korean J Pediatr.* – 2010. – Vol. 53. – № 6. – P. 705-710.
16. An international collaborative study of the epidemiology of esophageal atresia or stenosis / E., Robert O. Mutchinick, P. Mastroiacovo [et al.] // *Reprod Toxicol.* – 1993. – Vol. 7. – № 5. – P. 405-421.
17. An overview of isolated and syndromic oesophageal atresia / D. Genevieve, L. de Pontual, J. Amiel [et al.] // *Clin Genet.* – 2007. – Vol. 71. – № 5. – P. 392-399.
18. Anomalies associated with anorectal malformations according to the Krickenbeck anatomic classification / S.A. Nah, C.C. Ong, N.K. Lakshmi [et al.] // *J Pediatr Surg.* – 2012. – Vol. 47. – № 12. – P. 2273-2278.
19. Anophthalmia esophageal-genital syndrome: a further case to define the phenotype / C.J. Hill, D.T. Pilz, P.S. Harper [et al.] // *Am J Med Genet A.* – 2005. – Vol. 132. – P. 57-59.

20. Anorectal atresia and variants at predicted regulatory sites in candidate genes / T.C. Carter, D.M. Kay, M.L. Browne [et al.] // *Ann Hum Genet.* – 2013. – Vol. 77. – № 1.- P. 31-46
21. Anorectal malformations and pregnancy-related disorders: a registry-based case-control study in 17 European regions / C.H.W. Wijers, I.A. van Rooij, M.K. Bakker [et al.] // *BJOG.* – 2013. – Vol. 120. – № 9. – P. 1066-1074.
22. Anorectal Malformations in a Tertiary Pediatric Surgery Center from Romania: 20 Years of Experience / Iu. Ciongradi, G. Aprodu, C. Olaru1 [et al.] // *J of Surgery.* – 2016. – Vol. 12. – № 2. – P. 55-59.
23. Antibacterial medication use during pregnancy and risk of birth defects: National Birth Defects Prevention Study / K.S. Crider, M.A. Cleves, J. Reefhuis [et al.] // *Arch Pediatr Adolesc Med.* – 2009. – Vol. 163. – № 11. – P. 978-985.
24. Are congenital anorectal malformations more frequent in newborns conceived with assisted reproductive techniques? / P. Midrio, C.D. Nogare, G.E. Di [et al.] // *Reprod Toxicol.* – 2006. – Vol. 22. – № 4. – P. 576-577.
25. Aschengrau, A., Seage, G.R. Essentials of epidemiology in public health, second edition / A. Aschengrau, G.R. Seage. – Sudbury, MA: Jones and Bartlett Publishers, 2007. – 479 p.
26. Assisted reproductive technology and major structural birth defects in the United States / J. Reefhuis, M.A. Honein, L.A. Schieve [et al.] // *Hum Reprod.* – 2009. – Vol. 24. – № 2. – P. 360-366.
27. Associated anomalies in cases with esophageal atresia / C. Stoll, Y. Alembik, B. Dott [et al.] // *Am J Med Genet A.* – 2017. – Vol. 173. – № 8. – P. 2139-2157.
28. Associated congenital anomalies in patients with anorectal malformations--a need for developing a uniform practical approach / S.K. Ratan, K.N. Rattan, R.M. Pandey [et al.] // *J Pediatr Surg.* – 2004. – Vol. 39. – № 11. – P. 1706-1711.
29. Associated malformations in patients with anorectal anomalies / C. Stoll, Y. Alembik, B. Dott [et al.] // *Eur J Med Genet.* – 2007. – Vol. 50. – № 4. – P. 281-290.
30. Associated malformations in patients with esophageal atresia / C. Stoll, Y. Alembik, B. Dott [et al.] // *Eur J Med Genet.* – 2009. – Vol. 52. – № 5. – P. 287-290.

31. Association of GSTT1, GSTM1 and GSTP1 (Ile105Val) genetic polymorphisms in mothers with risk of congenital malformations in their children in Western Siberia: A case-control study / L.A. Gordeeva, E.N. Voronina, E.A. Sokolova [et al.] // *Prenatal Diagn.* – 2013. – Vol. 33. – № 11. – P. 1095-1101.
32. Bălănescu, R.N., Topor, L., Moga A. Anomalies Associated with Anorectal Malformations / R.N. Bălănescu, L. Topor, A. Moga // *Chirurgia.* – 2013. – Vol. 108. – № 1. – P. 38-42.
33. Bankier, A., Brady, J., Myers, N.A. Epidemiology and genetics / A. Bankier, J. Brady, N.A. Myers // *Oesophageal atresia* / eds. S.W. Beasley, N.A. Myers, A.W. Auldist. – London: Chapman and Hall, 1991 – P. 19-29.
34. Bax, K.N., Roskott, A.M., van der Zee, D.C. Esophageal atresia without distal tracheoesophageal fistula: high incidence of proximal fistula / K.N. Bax, A.M. Roskott, D.C. van der Zee // *J Pediatr Surg.* – 2008. – Vol. 43. – № 3. – P. 522-525.
35. Bednarczyk, D., Sasiadek, M., Smigiel, R. Chromosome aberrations and Gene mutations in Patients with esophageal atresia / D. Bednarczyk, M. Sasiadek, R. Smigiel // *JPGN.* – 2013. – Vol. 57. – № 6. – P. 688-693.
36. Bilateral microphthalmia, esophageal atresia, and cryptorchidism: the anophthalmia-esophagealgenital syndrome / D. Shah, R. Jones, H. Porter, P. Turnpenny // *Am J Med Genet.* – 1997. – Vol. 70. – № 2. – P. 171-173.
37. Birth defects. Report by the Secretariat. 63rd World Health Assembly. – 2010.
38. Birth outcomes of patients with isolated anorectal malformations: A population-based case-control study / G. Vermes, D. László, A.E. Czeizel [et al.] // *Congenital Anomalies* – 2016. – Vol. 56. – № 1. – P. 41-47.
39. Blomberg M.I., Kallen, B. Maternal obesity and morbid obesity: the risk for birth defects in the offspring / M.I. Blomberg, B. Kallen // *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* – 2010 – Vol. 88. – № 1. – P. 35-40.
40. Brunner, H.G., van Bokhoven, H. Genetic players in esophageal atresia and tracheoesophageal fistula / H.G. Brunner, H. van Bokhoven // *Curr Opin Genet Dev.* – 2005. – Vol. 15. – № 3. – P. 341-347.

41. Casaccia, G., Catalano, O.A., Bagolan, P. Congenital gastrointestinal anomalies in anorectal malformations: what relationship and management? / G. Casaccia, O.A. Catalano, P. Bagolan // *Congenit Anom (Kyoto)*. – 2009. – Vol. 49. – № 2. – P. 93-96.
42. Cavalli, G., Paro, R. Chromo-domain proteins: linking chromatin structure to epigenetic regulation / G. Cavalli, R. Paro // *Curr Opin Cell Biol*. – 1998. – Vol. 10. – № 3. – P. 354-360.
43. CHARGE syndrome: the phenotypic spectrum of mutations in the CHD7 gene / M. Jongmans, R. Admiraal, K. van der Donk [et al.] // *J Med Genet*. – 2005 – Vol. 43. – № 4. – P. 306-314.
44. Cho, S., Moore, S.P., Fangman, T. One hundred three consecutive patients with anorectal malformations and their associated anomalies / S. Cho, S.P. Moore, T. Fangman // *Arch Pediatr Adolesc Med*. – 2001. – Vol. 155. – № 5. – P. 587-591.
45. Clinical and etiological heterogeneity in patients with tracheoesophageal malformations and associated anomalies / E. Brosens, M. Ploeg, Y. van Bever [et al.] // *European J of Medical Genetics*. – 2014. – Vol. 57. – № 8. – P. 440-452.
46. Comparative epidemiology of selected midline congenital abnormalities / P. Yang, M.J. Knoury, W.F. Stewart [et al.] // *Genet Epidemiol*. – 1994. – Vol. 11. – № 2. – P. 141-154.
47. Comparison in the incidence of anorectal malformations between a first- and third-world referral center / A.P. Theron, G. Brisighelli, A.E. Theron [et al.] // *Pediatr Surg Int*. – 2015. – Vol. 31. – № 8. – P. 759-764.
48. Comparison of environmental risk factors for esophageal atresia, anorectal malformations, and the combined phenotype in 263 German families / N. Zwink, V. Choinitzki, F. Baudisch [et al.] // *Dis Esophagus*. – 2016. – Vol. 29. – № 8. – P. 1032-1042.
49. Congenital malformations in infants born after in vitro fertilization in Sweden / B. Källén, O. Finnström, A. Lindam [et al.] // *Birth Defects Res A*. – 2010. – Vol. 88. – № 3. – P. 137-143.

50. Congenital malformations in twins: an international study / P. Mastroiacovo, E.E. Castilla, C. Arpino [et al.] // *Am J Med Genet.* – 1999. – Vol. 83. – № 2. – P. 117-124.
51. Congenital malformations of offspring of Hispanic and African-American women in California, 1989-1997 / S.L. Carmichael, G.M. Shaw, Z. Kaidarova [et al.] // *Birth Defects Res. A Clin Mol Teratol.* – 2004. – Vol. 70. – № 6. – P. 382-388.
52. Cuschieri, A. EUROCAT Working Group, Descriptive Epidemiology of Isolated Anal Anomalies: A Survey of 4.6 Million Birth in Europe / A. Cuschieri // *Am J Med Genet.* – 2001. – Vol. 103. – № 3. – P. 207-215.
53. Dennis, N.R., Nicholas, J.L., Kovar, I. Oesophageal atresia: 3 cases in 2 generations / N.R. Dennis, J.L. Nicholas, I. Kovar // *Arch. Dis. Child.* – 1973. – Vol. 48. – № 12. – P. 980-982.
54. Depaepe, A., Dolk, H., Lechat, M.F. The epidemiology of tracheo-oesophageal fistula and oesophageal atresia in Europe. EUROCAT Working Group / A. Depaepe, H. Dolk, M.F. Lechat // *Arch Dis Child.* – 1993. – Vol. 68. – № 6. – P. 743-748.
55. Diabetes mellitus and birth defects / A. Correa, S.M. Gilboa, L.M. Besser [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2008. – Vol. 199. – № 3. – P. 237-239.
56. Down-regulation of SHH/BMP4 Signalling in Human Anorectal Malformations / J. Zhang, Z.B. Zhang, H. Gao [et al.] // *J Int MedRes.* – 2009. – Vol. 37. – № 6. – P. 1842-1850.
57. Eghbalian, F., Monsef, A., Mousavi-Bahar, S.H. Urinary tract and other associated anomalies in newborns with esophageal atresia / F. Eghbalian, A. Monsef, S.H. Mousavi-Bahar // *Urol J.* – 2009. – Vol. 6. – № 2. – P. 123-126.
58. Epidemiology of esophageal atresia / R. Sfeir, L. Michaud, J. Salleron [et al.] // *Diseases of the Esophagus.* – 2013. – Vol. 26. – № 4. – P. 354-355.
59. Esophageal atresia in the Northern Region Congenital Anomaly Survey, 1985-1997: prenatal diagnosis and outcome / C. Sparey, G. Jawaheer, A.M. Barrett [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2000. – Vol. 182. – № 2. – P. 427-431

60. Esophageal atresia with distal fistula – unusual case series. Considerations related to epidemiological aspects, malformative associations, and prenatal diagnosis / M.L. Ognean, L.C. Zgârcea, L. Bălănescu [et al.] // *Rom J Morphol Embryol.* – 2017. – Vol. 58. – № 3. – P. 1069-1076.
61. Esophageal atresia: Data from a national cohort / R. Sfeir, A. Bonnard, N. Khen-Dunlop [et al.] // *Journal of Pediatric Surgery.* – 2013. – Vol. 48. – № 8. – P. 1664-1669.
62. Ethen, M.K., Canfield, M.A. Impact of including elective pregnancy terminations before 20 weeks gestation on birth defects rates / M.K. Ethen, M.A. Canfield // *Teratology.* – 2002. – Vol. 66. – № 1. – P. S32-35.
63. Etiology of esophageal atresia and tracheoesophageal fistula: “mind the gap” / E.M. de Jong, J.F. Felix, A. de Klein [et al.] // *Curr Gastroenterol Rep.* – 2010. – Vol. 12. – № 3. – P. 215-222.
64. EUROCAT [Electronic resource]: official website. – Mode of access: www.eurocat-network.eu.
65. EUROCAT Guide 1.3. [Electronic resource] // EUROCAT working group. – Mode of access: <http://www.eurocat-network.eu/content/EUROCAT-Guide-1.3.pdf>.
66. EUROCAT Statistical Monitoring Report – 2007 [Electronic resource] // EUROCAT working group. – Mode of access: <http://www.eurocat-network.eu/content/Stat-Mon-Report-2007.pdf>.
67. EUROCAT Working Group: oesophageal atresia: prevalence, prenatal diagnosis and associated anomalies in 23 European regions / R.N. Pedersen, E. Calzolari, S. Husby [et al.] // *Arch Dis Child.* – 2012. – Vol. 97. – № 3. – P. 227-232.
68. European surveillance of congenital anomalies: EUROCAT [Electronic resource]: official website. – Mode of access: <http://www.eurocatnetwork.eu/>.
69. Evidence That Polymorphic Deletion of the Glutathione S-Transferase Gene, GSTM1, is Associated with Esophageal Atresia / L. Filonzi, C. Magnani, G.L. de Angelis [et al.] // *Birth Defects Research.* – 2010. – Vol. 88 (Part A). – P. 743-747.

70. Familial congenital esophageal atresia: personal case report and review of the literature / M. Van Staey, S. De Bie, M.T. Matton [et al.] // *Hum. Genet.* – 1984. – Vol. 66. – № 2-3. – P. 260-266.

71. Familial occurrence of esophageal atresia with and without tracheoesophagel (sic) fistula: report of two unusual kindreds / B.A. Pletcher, J.S. Friedes, W.R. Breg [et al.] // *Am. J. Med. Genet.* – 1991. – Vol. 39. – № 4. – P. 380-384.

72. Familial recurrence of tracheoesophageal fistula and associated malformations / K.P. McMullen, P.S. Karnes, C.R. Moir, V.V. Michels // *Am J Med Genet.* – 1996. – Vol. 63. – № 4. – P. 525-528.

73. First results of a European multi-center registrt of patients with anorectal malformations / I. de Blaauw, C.H.W. Wijers, E. Schmideke, S. Holland-Cunz [et al.] // *J Pediatr Sugr.* – 2013. – Vol. 48. – № 12. – P. 2530-2535.

74. Forrester, M.B., Merz, R.D. Descriptive epidemiology of anal atresia in Hawaii, 1986–1999 / M.B. Forrester, R.D. Merz // *Teratology.* – 2002. – Vol. 66. – Suppl. 1. – P. S12-S16.

75. Forrester, M.B., Merz, R.D. Epidemiology of esophageal atresia and tracheoesophageal fistula in Hawaii, 1986–2000 / M.B. Forrester, R.D. Merz // *Public Health.* – 2005. – Vol. 119. – № 6. – P. 483-488.

76. Forrester, MB, Merz, RD. Risk of Selected Birth Defects with Prenatal Illicit Drug Use, Hawaii, 1986–2002 / M.B. Forrester, R.D. Merz // *J Toxicol Environ Health A.* – 2007. – Vol. 70. – № 1. – P. 7-18.

77. Fraser, C., Baird, P.A. A comparison of incidence trends for esophageal atresia and tracheoesophageal fistula, and infectious disease / C. Fraser, P.A. Baird // *Teratology.* – 1987. – Vol. 36. – № 3. – P. 363-369.

78. Gangopadhyay, A.N., Panday, V. Anorectal malformations / A.N. Gangopadhyay, V. Panday // *J Indian Assoc Pediatr Surg.* – 2015. – Vol. 20. – № 1. – P. 10-15.

79. Gebreab, S.Y. Spatial Epidemiology of Birth Defects in the United States and the State of Utah Using Geographic Information Systems and Spatial Statistics. Utah

State University / S.Y. Gebreab // *The United States and the State of Utah Using Geographic Information Systems and Spatial Statistics*. – 2010. – P. 852.

80. Genetic and environmental factors in the etiology of esophageal atresia and/or tracheoesophageal fistula: an overview of the current concepts / J.F. Felix, E.M. de Jong, C.P. Torfs [et al.] // *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. – 2009. – Vol. 85. – № 9. – P. 747-754.

81. Genetic and nongenetic etiology of nonsyndromic anorectal malformations: a systematic review / C.H. Wijers, I.A. van Rooij, C.L. Marcelis [et al.] // *Birth Defects Res C Embryo Today*. – 2014. – Vol. 102. – № 4. – P. 382-400.

82. Genetic heterogeneity of the human glutathione transferases: a complex of gene families / Ph. Boar, M. Coggan, P. Johnston, V. Ross, T. Suzuki, G. Webb // *Pharmacology & therapeutics*. – 1990. – Vol. 48. – № 3. – P. 357-369.

83. Genome-wide copy number variation study in anorectal malformations / E.H. Wong, L. Cui, C.L. Ng [et al.] // *Hum Mol Genet*. . – 2013 – Vol. 22. – № 3. – P. 621-631.

84. Glutathione S-transferase and thiol concentrations in embryonic and early fetal tissues / M.T.M. Raijmakers, E.A.P. Steegers, W.H.M. Peters [et al.] // *Hum Reprod*. – 2001. – Vol. 16. – № 11. – P. 2445-2450.

85. Grosfeld, J.L., Ladd, A.P. *Anomalias congênitas* / J.L. Grosfeld, A.P. Ladd // *Cirurgia Pediátrica-Conduas clínicas e cirúrgicas* / editors R.M. Pereira, P.F.M. Pinheiro. – Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005. – P. 291-298.

86. Harris J., Kallen B., Robert E. Descriptive epidemiology of alimentary tract atresia / J. Harris, B. Kallen, E. Robert // *Teratology*. – 1995. – Vol. 52. – №1 – P. 15-29.

87. Holland, A.J., Fitzgerald, D.A. Oesophageal atresia and tracheo-oesophageal fistula: current management strategies and complications / A.J. Holland, D.A. Fitzgerald // *Paediatr Respir Rev*. – 2010. – Vol. 11. – № 2. – P. 100-106.

88. Honein, M.A., Paulozzi, L.J., Watkins, M.L. Maternal smoking and birth defects: validity of birth certificate data for effect estimation / M.A. Honein, L.J. Paulozzi, M.L. Watkins // *Public Health Rep*. – 2001. – Vol. 116. – P. 327-335.

89. Hook, E.B. Congenital malformations worldwide: A report from the international clearinghouse for birth defect monitoring systems / E.B. Hook // *American Journal of Human Genetics*. – 1992. – Vol. 51. – № 4. – P. 919.

90. In vitro fertilization (IVF) in Sweden: risk for congenital malformations after different IVF methods / B. Källén, O. Finnström, K.G. Nygren [et al.] // *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. – 2005. – Vol. 73. – № 3. – P. 162-169.

91. Increased heritability of certaintypes of anorectal malformations / Jr.R.A. Falcone, M.A. Levitt, A. Peña, M. Mates // *J Pediatr Surg*. – 2007. – Vol. 42. – № 1. – P. 124-128.

92. Influence on maternal parity, age and ethnicity on risk of esophageal atresia in the infant in a population-based study / J. Oddsberg, E. Nilsson, Y. Weimin [et al.] // *J Pediatr Surg*. – 2008. – Vol. 43. – № 9. – P. 1660-1665.

93. Infrequently studied congenital anomalies as clues to the diagnosis of maternal diabetes mellitus / J.L. Frías, J.P. Frías, P.A. Frías [et al.] // *Am J Med Genet A*. – 2007. – Vol. 143A. – № 24. – P. 2904-2909.

94. Inheritance of familial congenital isolated anorectal malformations: case report and review / D. Landau, J. Mordechai, M. Karplus, R. Carmi // *Am. J. Med. Genet*. – 1997. – Vol. 71. – № 3. – P. 280-282.

95. International trends of Down syndrome 1993-2004: Birth in relation to maternal age and terminations of pregnancies// *Birth Defects Res / G. Cocchi, S. Gualdi, C. Bower [et al.] // A Clin Mol Teratol*. – 2010. – Vol. 88. – № 6. – P. 474-479.

96. Interstitial deletion of chromosome 17 (del(17)(q22q23.3)) confirms a link with oesophageal atresia / A.J. Marsh, D. Wellesley, D. Burge [et al.] // *J. Med. Genet*. – 2000. – Vol. 37. – № 9. – P. 701-704.

97. Ioannides A., Copp A. Embryology of esophageal atresia / A. Ioannides, A. Copp // *Seminars in Pediatric Surgery*. – 2009. – Vol. 18. – № 1. – P. 2-11.

98. Juriloff, D.M. Population-based Birth Defects Surveillance data from selected states, 2002–2006 / D.M. Juriloff // *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. – 2009. – Vol. 85. – № 12. – P. 939-1055.

99. Kieseewetter W.B., Bower R.J. Tracheoesophageal fistula in parent and offspring: a rare occurrence / W.B. Kieseewetter, R.J. Bower // *Am. J. Dis. Child.* – 1980. – Vol. 134. – № 9. – P. 896.

100. Kovesi, T., Rubin, S. Long-term complications of congenital esophageal atresia and/or tracheoesophageal fistula / T. Kovesi, S. Rubin // *Chest.* – 2004. – Vol. 126. – № 3. – P. 915-925.

101. Lambrecht, W., Kluth, D. Hereditary multiple atresias of the gastrointestinal tract: report of a case and review of the literature / W. Lambrecht, D. Kluth // *J Pediatr Surg.* – 1998. – Vol. 33. – № 5. – P. 794-797.

102. Lary, J.M., Paulozzi, L.J. Sex differences in the prevalence of human birth defects: a population-based study / J.M. Lary, L.J. Paulozzi // *Teratology.* – 2001. – Vol. 64. – № 5. – P. 237-251.

103. Marcelis, C., de Blaauw, I., Brunner, H. Chromosomal anomalies in the etiology of anorectal malformations: A review / C. Marcelis, I. de Blaauw, H. Brunner // *Am J Med Genet.* – 2011. – Part A. – Vol. 155. – № 11. – P. 2692-2704.

104. Maternal and Paternal Risk Factors for anorectal Malformations: A Dutch Case-Control Study / I.A. Van Rooij, C.H. Wijers, P.N. Rieu [et al.] // *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* – 2010. – Vol. 88. – № 3. – P. 152-158.

105. Maternal exposure to tobacco smoke, alcohol and caffeine, and risk of anorectal atresia: National Birth Defects Prevention Study 1997–2003 / E.A. Miller, S.E. Manning, S.A. Rasmussen [et al.] // *Paediatr Perinat Epidemiol.* – 2009. – Vol. 23. – № 1. – P. 9-17.

106. Maternal occupation and the risk of birth defects: an overview from the National Birth Defects Prevention Study / M.L. Herdt-Losavio, S. Lin, B.R. Chapman [et al.] // *Occup Environ Med.* – 2010. – Vol. 67. – P. 58-66.

107. Maternal periconceptional exposure to cigarette smoking and alcohol and esophageal atresia 6 tracheo-esophageal fistula / D.L. Wong-Gibbons, P.A. Romitti, L. Sun [et al.] // *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* – 2008. – Vol. 82. – № 11. – P. 776-784.

108. Maternal treatment with opioid analgesics and risk for birth defects / C.S. Broussard, S.A. Rasmussen, J. Reefhuis [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2011. – Vol. 204. – № 4. – P. 314.

109. Mburia-Mwalili, A., Odoi, A. Spatial epidemiology of birth defects in Nevada: a geographic information system and spatial scan statistic approach / A. Mburia-Mwalili, A. Odoi. – Nevada Division of Public and Behavioral Health, Carson City, NV, 2016. – P. 74.

110. Microdeletion 22q11 and oesophageal atresia / M.C. Digilio, B. Marino, P. Bagolan [et al.] // *J Med Genet.* – 1999. – Vol. 36. – № 2. – P. 137-139.

111. Moore, S.W. Associations of anorectal malformations and related syndromes / S.W. Moore // *Pediatr Surg Int.* – 2013. – Vol. 29. – № 7. – P. 665-676.

112. Moore, S.W., Zaahl, M.G. Association of endothelin-beta receptor (EDNRB) gene variants in anorectal malformations / S.W. Moore, M.G. Zaahl // *J Pediatr Surg.* – 2007. – Vol. 42. – № 7. – P. 1266-1270.

113. Mortell, A.E., Azizkhan, R.G. Esophageal atresia repair with thoracotomy: the Cincinnati contemporary experience / A.E. Mortell, R.G. Azizkhan // *Semin Pediatr Surg.* – 2009. – Vol. 18. – № 1. – P. 12-19.

114. Mutations and down-regulation of CDX1 in children with anorectal malformations / T. Zhang, X.B. Tang, L.L. Wang [et al.] // *Int J MedSci.* – 2013. – Vol. 10. – № 2. – P. 191-197.

115. Mutations in SOX2 cause anophthalmia / J. Fantes, N.K. Ragge, S.A. Lynch [et al.] // *Nat Genet.* – 2003. – Vol. 33. – № 4. – P. 461-463.

116. Mutations in SOX2 cause Rogers syndrome (anophthalmia, tracheo-esophageal fistula and genitourinary anomalies) / D.R. FitzPatrick, A. Magee, Z. Fiedler [et al.] // *The American Society of Human Genetics Annual Meeting.* – 2004. – Vol. 54. – P. 190.

117. Nakayana, D.K. Congenital abnormalities of the esophagus / D.K. Nakayana // *Principles of Pediatric Surgery* / Jr. J.A. O'Neill, J.L. Grosfeld, E.W. Foukalsrud [et al.]. – 2nd ed. – St. Louis, MO: Mosby, 2003. – P. 385-394.

118. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD neonatal research network / B.J. Stoll [et al.] // *Pediatrics*. – 2010. – Vol. 126. – № 3. – P. 443-456.
119. Niedzielski, J. Congenital anomalies associated with anorectal malformations – 16-year experience of one surgeon / J. Niedzielski // *Arh Med Sci*. – 2009. – Vol. 5. – № 4. – P. 596-601.
120. Nine new twin pairs with esophageal atresia: a review of the literature and performance of a twin study of the disorder / A.C. Schulz, E. Bartels, R. Stressig [et al.] // *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. – 2012. – Vol. 94. – № 3. – P. 182-186.
121. Oddsberg, J. Environmental factors in etiology of esophageal atresia / J. Oddsberg // *JPGN*. – 2011. – Vol. 52. – № 1. – P. S4-S5.
122. Oddsberg, J. Etiological aspects and esophageal atresia / J. Oddsberg. – Katolinska Institutet, Stockholm, 2010. – P. 60.
123. Oddsberg, J., Lu, Y., Lagergren, J. Aspects of esophageal atresia in a population-based setting: incidence, mortality, and cancer risk / J. Oddsberg, Y. Lu, J. Lagergren // *Pediatr Surg Int*. – 2012. – Vol. 28. – № 3. – P. 249-257.
124. Oesophageal atresia and associated anomalies / S. Chittmittrapap, L. Spitz, E.M. Kiely [et al.] // *Arch Dis Child*. – 1989. – Vol. 64. – № 3. – P. 364-368.
125. Oesophageal atresia and tracheo-oesophageal fistula in Western Australia: Prevalence and trends / E. Leoncini, C. Bower, N. Nassar [et al.] // *J Paediatr Child Health*. – 2015. – Vol. 51. – № 10. – P. 1023-1029.
126. Oesophageal atresia in Iceland 1963–2002; Incidence outcome / A. Gunnarsdottir, G. Bjarnason, A. Haraldsson [et al.] // *Laeknabladid*. – 2004. – Vol. 90. – № 9. – P. 629-633.
127. Online Mendelian Inheritance in Man [Electronic resource]: official website. – Mode of access: www.omim.org
128. Parental risk factors and anorectal malformations: systematic review and meta-analysis / N. Zwink [et al.] // *Orphanet Journal of Rare Diseases*. – 2011. – Vol. 6. – № 1. – P. 25.

129. Pena, A. Anorectal malformations / A. Pena // *Semin Pediatr Surg.* – 1995. – Vol. 4. – № 1. – P. 35-47.
130. Prenatal ultrasonographic detection of gastrointestinal obstruction: results from 18 European congenital anomaly registries / M.C. Haeusler, A. Berghold, C. Stoll [et al.] // *Prenat Diagn.* – 2002. – Vol. 22. – № 7. – P. 616-623.
131. Prepregnancy obesity as a risk factor for structural birth defects. National Birth Defects Prevention Study / D.K. Waller, G.M. Shaw, S.A. Rasmussen [et al.] // *Arch Pediatr Adolesc Med.* – 2007. – Vol. 161. – № 8. – P. 745-750.
132. Prevalence and descriptive epidemiology of esophageal atresia in the Russian Federation / N.S. Demikova, Y.V. Vydrych, M.A. Podolnaya, A.S. Lapina, A.Y. Asanov // *Clinical and Molecular Teratology.* – 2016. – Vol. 106. – № 10. – P. 854-859.
133. Prevalence of congenital anomalies in five British regions, 1991-1999 / J. Rankin, S. Pattenden, L. Abramsky [et al.] // *Arch Dis Child.* – 2005. – Vol. 90. – № 5. – P. F374-F379.
134. Prevalence of esophageal atresia among 18 International birth defects surveillance programs / N. Nassar, E. Leoncini, E. Amar [et al.] // *Birth defects Research.* – 2012. – Vol. 94 (Part A). – P. 893-899.
135. Que J., Choi M., Ziel J.W. et al. Morphogenesis of the trachea and esophagus: current players and new roles for noggin and Bmps // *Differentiation.* – 2006. – Vol. 74. № 7. – P. 422-437.
136. Register based study of anorectal anomalies over 26 years: Associated anomalies, prevalence, and trends / A.S. Godse, K.E. Best, A. Lawson [et al.] // *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* – 2015. – Vol. 103.- № 7. – P. 597-602.
137. Report 8: Surveillance of congenital anomalies in Europe 1980–1999 [Electronic resource] // EUROCAT working group. – Mode of access: <http://www.eurocat-network.eu/>.
138. Research Institute Child Development and Education (CDE) / E.E. Hartmann, F.J. Oort, D.C. Aronson [et al.] // *Arch Dis Child.* – 2011. – Vol. 96. – P. 398–406.

139. Research perspectives in the etiology of congenital anorectal malformations using data of the International Consortium on Anorectal Malformations: evidence for risk factors across different populations / C.H. Wijers, I. de Blaauw, C.L. Marcelis [et al.] // *Pediatr Surg Int.* – 2010. – Vol. 26. – № 11. – P.1093-1099.

140. Revalence, characteristics, and survival of children with esophageal atresia: A 32-year population-based study including 1,417,724 consecutive newborns / M. Cassina, M. Ruol, R. Pertile [et al.] // *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* – 2016. – Vol. 106. – № 7. – P. 542-548.

141. Risk factors in congenital analatresias / C. Stoll, Y. Alembik, M.P. Roth [et al.] // *Ann Genet.* – 1997. – Vol. 40. – P. 197-204.

142. Rychkov, Yu. G., Sheremet'eva, V.A. Factors of genetic differentiation in the population system of the Northern Asian indigenous population: ii. Structure of gene migrations in Siberia and distribution of Northern Asian populations in the adaptive space of the gene frequencies of abo groups / Yu.G. Rychkov, V.A. Sheremet'eva // *Soviet genetics*, Springer New York Consultants Bureau. – 1974. – Vol. 10. – № 8. – P. 137-149.

143. Saha, S.R., Roy, A.K., Saha, S. Incidence of associated congenital anomalies in anrectal malformations / S.R. Saha, A.K. Roy, S. Saha // *J Indian Med Assoc.* – 2005. – Vol. 103. – № 12. – P. 690-691.

144. Selected birth defects data from population-based birth defects surveillance programs in the United States, 2003–2007 / C.T. Mai, T. Riehle- Colarusso, A. O'Halloran, J.D. Cragan [et al.] // *Birth Defects Res A.* – 2010. – Vol. 88. – P. 1062-1174.

145. Shaw-Smith, C. Genetic factors in esophageal atresia, tracheoesophageal fistula and the VACTERL association: roles for FOXF1 and the 16q24.1 FOX transcription factor gene cluster, and review of the literature / C. Shaw-Smith // *Eur J Med Genet.* – 2010. – Vol. 53. – № 1. – P. 6-13.

146. Short-Term Oral Diazepam Treatment during Pregnancy: A Population-Based Teratological Case-Control Study / A.E. Czeizel, E. Eros, M. Rockenbauer [et al.] // *Clin Drug Investig.* – 2003. – Vol. 23. – № 7. – P. 451-462.

147. Smith, E.D. Incidence, frequency of types and aetiology of anorectal malformations / E.D. Smith // *Birth Defects Orig Artic Ser.* – 1988. – Vol. 24. – № 4. – P. 231-246.
148. Spitz, L. Esophageal atresia and tracheoesophageal malformations / L. Spitz // *Pediatrics Surgery* / editors K.W. Ashcraft, G.W. Holcomb, J.P. Murphy. – Philadelphia: Saunders, 2005. – Vol. 4. – P. 352-370.
149. Spitz, L. Esophageal atresia. Lessons I have learned in a 40-year experience / L. Spitz // *J Pediatr Surg.* – 2006. – Vol. 41. – № 10. – P. 1635-1640.
150. Spitz, L. Oesophageal atresia / L. Spitz // *Orphanet J Rare Dis.* – 2007. – Vol. 2(1). – P. 24.
151. Stephens, F.D., Smith, D.E. Anorectal malformations in children / F.D. Stephens, D.E. Smith. – Chicago: Yearbook Publishers Inc., 1971. – P. 133.
152. Stephens, F.D., Smith, E.D. Anorectal Malformations in Children: Update 1988 / F.D. Stephens, E.D. Smith // *March of Dimes Birth Defects Foundation.* – New York: Alan R. Liss, 1988.
153. Stephens, F.D., Smith, E.D., Paoul, N.W. Anorectal malformations in children: update 1988 / F.D. Stephens, E.D. Smith, N.W. Paoul // *March of Dimes Birth Defect Foundation, Original series.* – 1988. – Vol. 24. – № 4.
154. The spectrum of anorectal malformations in Africa / S.W. Moore, A. Alexander, D. Silder [et al.] // *Pediatr Surg Int.* – 2008. – Vol. 24. – № 6. – P. 677-683.
155. Theron, A., Numanoglu, A. Birth Prevalence of Anorectal Malformations for the Western Cape Province, South Africa, 2005 to 2012 / A. Theron, A. Numanoglu // *Eur J Pediatr Surg.* – 2017. – Vol. 27. – № 5. – P. 449-454.
156. Torfs, C.P., Curry, C.J., Bateson, T.F. Population-based study of tracheoesophageal fistula and esophageal atresia / C.P. Torfs, C.J. Curry, T.F. Bateson // *Teratology.* – 1995. – Vol. 52. – № 4. – P. 220-232.
157. Trends in congenital anomalies in Europe from 1980 to 2012 / J.K. Morris, A.L. Springett, R. Greenlees [et al.] // *PLoS ONE.* – 2018. – V.13. – № 4. – P. 18.

158. Twelve-year prevalence of common neonatal congenital malformations in Zhejiang Province, China / G. Sun, Z.M. Xu, J.F. Laing [et al.] // *World J Pediatr.* – 2011. – Vol. 7. – P. 331-336.
159. Updated National Birth Prevalence estimates for selected birth defects in the United States, 2004–2006 / S.E. Parker, C.T. Mai, M.A. Canfield [et al.] // *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* – 2010. – Vol. 88. – № 12. – P. 1008-1016.
160. Use of phenytoin, phenobarbital, or diazepam during pregnancy and risk of congenital abnormalities: a case-time-control study / D. Kjaer, E. Horvath-Puhó, J. Christensen [et al.] // *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* -2007. – Vol. 16. – № 2. – P. 181-188.
161. VACTERL anomalies in patients with esophageal atresia: an updated delineation of the spectrum and review of the literature / S.J. Keckler, S.D. St.-Peter, P.A. Valusek [et al.] // *Pediatr Surg Int.* – 2007. – Vol. 23. – № 4. – P. 309-313.
162. Van Gelder, M.M., Roeleveld, N., Nordeng, H. Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and the risk of selected birth defects: a prospective cohort study / M.M. Van Gelder, N. Roeleveld, H. Nordeng // *PLoS One.* – 2011. – Vol. 6. – № 7. – P. e22174.
163. Warren, J., Evans, K., Carter, C.O. Offspring of patients with tracheoesophageal fistula / J. Warren, K. Evans, C.O. Carter // *J Med Genet.* – 1979. – Vol. 16. – № 5. – P. 338-340.
164. Wnt/(beta)-catenin signaling regulates the expression of the homeobox gene *Cdx1* in embryonic intestine / H. Lickert, C. Domon, G. Huls [et al.] // *Development.* – 2000. – Vol. 127. – № 17. – P. 3805-3813.
165. Yuan, P., Okazaki, I., Kuroki, Y. Anal atresia: effect of smoking and drinking habits during pregnancy / P. Yuan, I. Okazaki, Y. Kuroki // *Jpn J Hum Genet.* – 1995. – Vol. 40. – № 4. – P. 327-332.

БЛАГОДАРНОСТИ

Автор благодарит своих учителей, давших ей войти в науку и за помощь на всех этапах выполнения диссертационной работы, д.м.н., профессора Асанова Алия Юрьевича и д.м.н. Демикову Наталию Сергеевну.

Автор также благодарит коллектив ГБУЗ МО "Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского" во главе с заведующим отделения детской хирургии Машкова Александра Евгеньевича, и особенно, детского хирурга Филюшкина Юрия Николаевича, помогавших проводить клиническую работу с пациентами и всестороннюю помощь.

Искреннюю признательность автор выражает Национальному медицинскому исследовательскому Центру Здоровья Детей (НЦЗД РАМН), взявшему на себя труд и поддержку лабораторных исследований. А также отделу информационных технологий и мониторинга (ЦИТиМ) "Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева" ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова за предоставленную возможность работы со статистическими данными РФ.

От всей души автор благодарит коллег с кафедры медицинской генетики лечебного факультета Первого МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) за доброжелательную обстановку и помощь.