

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

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва - 2019

Работа выполнена на кафедре медицинской генетики лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Асанов Алий Юрьевич**

Научный руководитель:

доктор медицинских наук **Демикова Наталия Сергеевна**

Официальные оппоненты:

Любченко Людмила Николаевна - доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное учреждение «НМИЦ Онкологии им. Н.И. Блохина» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, лаборатория клинической онкогенетики, заведующий

Зайцева Ольга Витальевна - доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра педиатрии, заведующий

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр» РАН, г. Москва

Защита состоится «___»_____ 2019 г. в 14-00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.072.16 на базе ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1 и на сайте <http://www.rsru.ru>

Автореферат разослан «___»_____ 2019 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук, доцент

В.Н. Ларина

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования.

В настоящее время врожденные пороки развития (ВПР) являются одной из основных проблем здравоохранения в большинстве развитых стран мира, включая Российскую Федерацию. 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.

Очевидно, что снижение уровня указанных выше показателей здоровья в значительной степени будет зависеть от реализации мероприятий, направленных на профилактику врожденных пороков развития. 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% (Демикова Н.С., Кобринский Б.А., 2011). 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.

Научно обоснованное планирование и эффективность превентивных мероприятий зависит от знания эпидемиологии, этиологический структуры и факторов риска развития врожденных аномалий. Однако до настоящего времени отсутствуют сведения о популяционной частоте атрезий пищеварительного тракта по территориям РФ, не изучена динамика указанных пороков развития во времени, не проводился анализ региональных различий популяционных частот данных пороков развития. Не определена клинико-генетическая структура ВПР ЖКТ; отсутствуют данные о сочетаниях ВПР ЖКТ с другими пороками развития. Все это не позволяет, опираясь на собственные данные осуществлять 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.

Известно, что изолированные формы пороков развития имеют мультифакториальную природу, что подразумевает одновременное воздействие генетических факторов и факторов внешней среды. В этой связи в последние годы большое внимание уделяют молекулярно-генетическим исследованиям, направленным на изучение роли

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. В РФ такие исследования вообще еще не проводились.

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

Цель планируемого исследования

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

Задачи исследования:

1. Определить популяционные частоты врожденных атрезий 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 атрезий 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 клиническое разнообразие 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, клинико-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. Выделены факторы риска и определены величины относительного риска возникновения атрезий пищевода и аноректального отдела в зависимости от демографических характеристик.

Впервые получены клинико-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.

Рассчитанные 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 кафедре медицинской генетики ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); в отделе информационных технологий и мониторинга ОСП НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, на клинических конференциях в отделении детской хирургии ГБУЗ МО "МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского", хирургическом отделении ФГАУ НМИЦ здоровья детей Минздрава России и ГБУЗ г. Москвы "ДГКБ № 13 им. Н.Ф. Филатова ДЗ города Москвы", на XIII Российском Конгрессе «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» (Москва, 2014), на VII Российском обществе медицинских генетиков, Санкт-Петербург 19-23 мая 2015 года, на 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 и отдела информационных технологий и мониторинга ОСП НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (2018).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

В соответствии с формулой специальностей «03.02.07 – Генетика (Медицинские науки)», охватывающей явления изменчивости и наследственности, закономерности процессов хранения, передачи и реализации генетической информации на молекулярном, клеточном, организменном и популяционном уровнях в области «Генетика человека. Медицинская генетика. Наследственные болезни. Генотоксикология. Генотерапия» и «14.01.08 – Педиатрия» – область клинической медицины, изучающая здоровье ребенка в процессе его развития, физиологию и патологию детского возраста, а также разрабатывающая методы диагностики, профилактики и лечения детских болезней в области «Клиники, диагностики и лечения врожд

Личный вклад автора в проведение исследования

Автор непосредственно участвовала в разработке цели и задач исследования, организации и проведении всех этапов исследования, сборе материала, 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 представленной 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" 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, 4 статьи из которых опубликовано в журналах, рекомендованных ВАК МОН РФ для соискателей ученой степени кандидата медицинских наук и 1 печатная работа – в зарубежной печати.

Структура и объём 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.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведение настоящего исследования было одобрено Комитетом по биомедицинской этике ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Объект исследования

Данные для настоящего исследования получены из объединенной базы мониторинга ВПР. В анализ взяты данные эпидемиологического мониторинга ВПР 30 региональных регистров: Архангельская область, Башкортостан, Брянская область, Волгоградская область, Иркутская область, Калужская область, Кировская область, Красноярский край, Курская область, Липецкая область, Московская область, Нижегородская область, Новосибирская область, Омская область, Оренбургская область, Пермская область, Рязанская область, Самарская область, Санкт-Петербург, Саратовская область, Саха (Якутия), Сахалинская

область, Свердловская область, РСО-Алания, Ставропольский край, Тамбовская область, Тюменская область, Удмуртская республика, Чувашская республика, Ярославская область. Период наблюдения составил 13 лет - с 2000 по 2012 годы. Сбор данных проводился унифицировано в соответствии с рекомендациями по проведению мониторинга врожденных пороков (Козлова с соавт. 2001; Казанцева с соавт., 2001). Все регистры используют множественные источники регистрации: роддома, детские поликлиники и стационары, патологоанатомические отделения. Учитывались случаи атрезии пищевода и аноректального отдела как среди живорожденных, так и среди мертворожденных детей. Для классификации случаев порока использован МКБ 10 пересмотра. В исследование включались только случаи атрезии пищевода без свища (Q39.0) и атрезии пищевода с трахеально-пищеводным свищом (39.1), не учитывались случаи врожденного трахеально-пищеводного свища без атрезии и стеноз пищевода. 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. В анализ включены все случаи изучаемых пороков, 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. Общее число рождений по всем анализируемым регионам за этот период времени составило 8124158.

К основным анализируемым параметрам относились пол ребенка, масса тела при рождении, возраст матери при рождении больного ребенка и порядковый номер родов.

Для изучения клинического разнообразия и этиологической гетерогенности атрезий пищеварительного тракта и для проведения клинико-генеалогического исследования была сформирована выборка пациентов с атрезиями желудочно-кишечного тракта из детских клиник Москвы и МОНИКИ. Всего было включено 106 случаев атрезий ЖКТ: 39 детей с атрезией пищевода и 67 детей с атрезией аноректального отдела в возрасте от 1 месяца до 17 лет.

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 соответствие 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 букального эпителия методом фенол-хлороформной экстракции.

Методы исследования

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

Методы статистического анализа данных.

1. Частота врожденного порока развития рассчитывалась как отношение числа живорожденных и мертворожденных детей с пороками развития к общему числу живо- и мертворожденных и рассчитывалась на 10000 рождений.

2. Расчет базовых частот. Основным фоновым показателем в анализе является базовая частота (или базовая линия) АП и аномалий аноректального отдела, которая рассчитывается за несколько лет в зависимости от числа рождений в регионе или времени наблюдений. Базовая частота может быть рассчитана в регионах с общим числом рождений, превышающим 100000, или периодом наблюдений более 5 лет. В нашем исследовании анализируемые регионы соответствуют этим критериям.

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

3. Расчет относительных рисков. Для выявления факторов, влияние которых может способствовать (или препятствовать) развитию заболевания, было проведено сравнение значений показателей в разных группах, одна из которых испытывает воздействие исследуемого фактора, а другая - нет. Таким образом, относительный риск представляет собой отношение частоты изучаемого признака в группе, подверженной воздействию фактора риска, к его частоте в группе без фактора риска (Norell S., 1995):

Разницу между значениями показателей в этих группах можно выразить через относительный риск (RR - relation risk). Относительный риск показывает, во сколько раз увеличивается (или уменьшается) соответствующий показатель при воздействии исследуемого фактора.

4. Доверительный интервал (CI – confidence interval) представлял собой 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 оценки достоверности различий частот ВПР по годам и по регионам применялся непараметрический критерий согласия χ^2 .

6. Для прогнозирования динамики аномалий пищеварительной трубки на последующие 3 года применялся метод экстраполяции тенденций динамических рядов и 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 (Менчер Э. М. и соавт., 2003).

Статистическое оценивание проводилось с помощью пакета статистических программ SABER (Statistical Analysis Battery for Epidemiologic Research), специально предназначенного для анализа данных эпидемиологических исследований.

Картографическое моделирование

Компьютерное картографирование данных о частоте отдельных форм ВПР проведено с помощью оригинального программного пакета картографо-статистического анализа «GGMAG» (Балановская Е.В. с соавт., 1994). При построении карт использованы ортогональные полиномы Чебышева I, II и III порядка, интерпретация которых наиболее очевидна. Интерполяция данных проведена на картируемую территорию с помощью ортогональных полиномов 0 степени.

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-CCTTCCTTA*CTGGTCCTCACATCTC-BHQ1. Для детекции гомозиготных делеций в гене *GSTM1* использовали олигонуклеотиды *GSTM1-del-F* 5'- CAGGAAACAAAGGTAAAGGA-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: 95⁰С/2 мин – 1-й цикл; 94⁰С, 10 с, 58⁰С, 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'-GACCCCACCATAAAGCAGAA-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 a 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. CI указан с 95 %-м доверительным интервалом. Значения $CI > 1$ указывают на возможную положительную ассоциацию с заболеванием.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Эпидемиологические характеристики атрезии пищевода

Популяционные частоты. Региональные и временные особенности. Нами был проведен статистический анализ базы данных мониторинга за 13-летний период с 2000 по 2012 годы в 30 регионах РФ, проводящих мониторинг пороков с 2000 года. За анализируемый период времени общее число рождений в изучаемых регионах составило 8124158, зарегистрированное суммарное число случаев атрезии пищевода составило 1588 случаев. Отмечались как внутри-, так и межрегиональные вариации частот. 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.

Общая частота АП составила 1,96 (95% CI 1,87-2,06) на 10000 рождений или 1 случай на 5102 рождений. 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.

При ранжировании регионов по частоте атрезии пищевода не выявлено зависимости частоты порока от географического положения региона: сходство и различия наблюдаются как между удаленными, 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. Визуальный анализ карты свидетельствует об отсутствии единого «центра влияния», определяющего характер распространения врожденных пороков развития. Вместе с тем выявляются четыре главных ареала повышенных оценок общей частоты ВПР – условно их можно обозначить как северо-западный, уральский, южный и сибирский ареалы. Кроме того, можно отметить, что более низкие частоты выявляются в центральных регионах по сравнению с южными и восточными регионами.

Данные по частоте порока суммарно по всем регионам по годам: диапазон колебаний частот атрезии пищевода составляет 1,51-2,43 на 10000 рождений. 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. Несмотря на ежегодные колебания уровня порока, не отмечается положительного или отрицательного временного тренда в характере колебаний (Рис. 1).

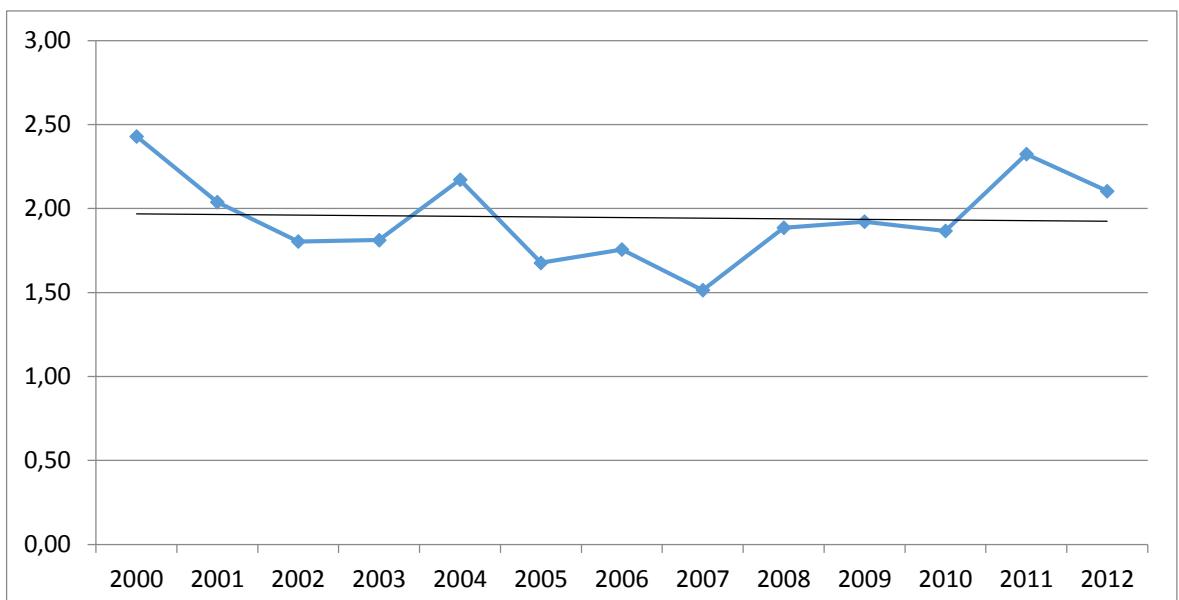


Рисунок 1 – Распределение частоты АП по годам и линия тренда

Структура и эпидемиологические характеристики атрезии 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 (1,3М:1Ж). За все годы наблюдений в структуре атрезии 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.

На материале объединенной базы данных нами проведен расчет относительного риска в зависимости от пола пораженного, массы тела при рождении, возраста матери и порядкового номера родов (табл. 1). Как видно из таблицы 1, 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 1 – 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				
№ родов*	>35	116	395915	0,29	<0,001	1,51	(1,25-1,84)
	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.

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.

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) (рис. 2), различия статистически значимые.

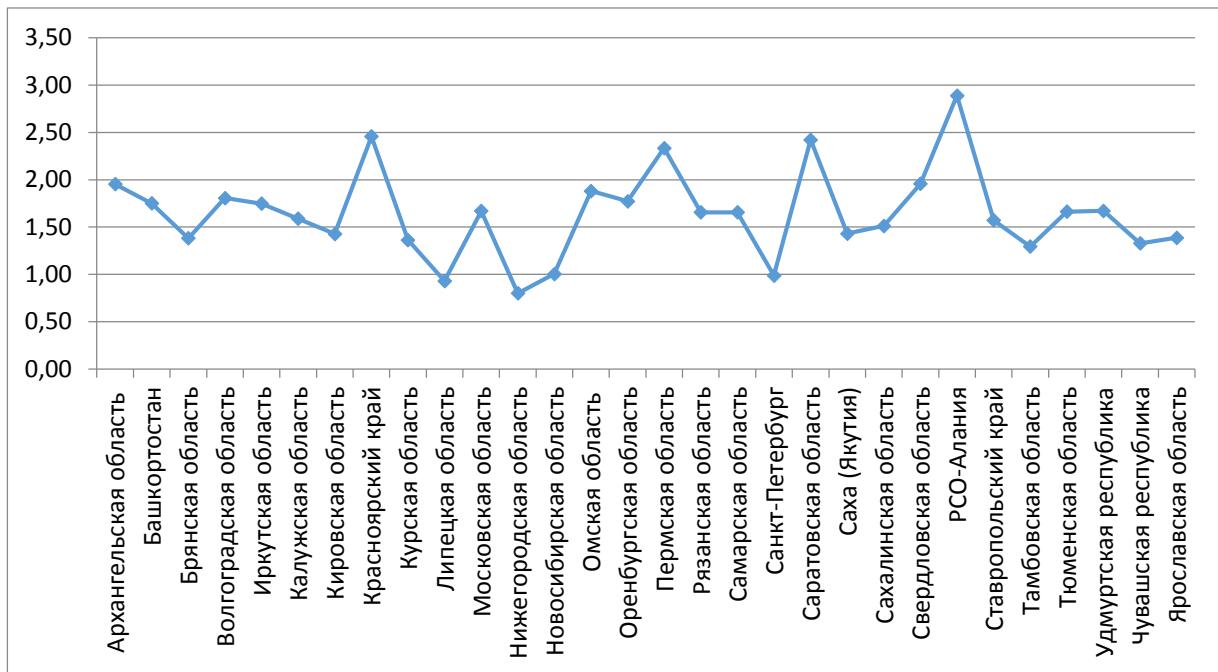


Рисунок 2 – Распределение частот пороков аноректального отдела в регионах (на 10000 рождений)

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.

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.

В отличие от атрезии пищевода выявлена тенденция роста частоты атрезии аноректального отдела за изучаемый период наблюдений.

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.

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%.

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 значительно выше ожидаемого уровня, исходя из популяционной частоты порока.

В таблице 2 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 2 – Частота и относительные риски пороков аноректального отдела

Параметры		Количество случаев	Количество рождений	Частота на 10000	p	RR	95% CI
Пол*	Муж.	577	3477981	1,66	0,003	1,28	1,08-1,41
	Жен.	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	0,295	1,07	0,82-1,40
№ 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

Клинико-генетическая характеристика атрезий желудочно-кишечного тракта

Следующая задача исследования заключалась в изучении клинико-генетических характеристик атрезий в выборке больных с этими пороками. 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.

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: 46,4% для АП и 52,2% для АРП.

В нашей выборке большинство матерей - 28,6%, родивших детей с атрезией пищевода, были в позднем репродуктивном возрасте от 35 до 39 лет. 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.

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.

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.

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 неклассифицированного комплекса МВПР нами был установлен диагноз редкого наследственного синдрома Паллистера-Холл. У ребенка были выявлены следующие аномалии: асимметрия лица, редкая форма центральной полидактилии, гидроцефалия, гипоплазия полушарий мозжечка, агенезия мозолистого тела, аномалия Денди-Уокера, аноректальная атрезия, агенезия поперечно-ободочной, нисходящей и сигмовидной кишок, гипоплазия левой почки, гидронефроз правой почки, мегауретер слева, абдоминальная форма крипторхизма. Диагноз был подтвержден молекулярно-генетическим исследованием, при котором была выявлена мутация в гене *GLI3* в гетерозиготном состоянии. Мутации в этом гене характерны для синдрома Паллистера-Холл.

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%).

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.

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

Результаты проведенного молекулярно-генетического исследования делеционно/инсерционного полиморфизма генов *GSTM1* и *GSTT1* в группах обследованных детей представлены в таблице 3, где символ (+) означает «нормальный» аллель; а (del) – делецию. Анализ результатов по гену *GSTM1*, приведенных в таблице 3, 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.

Таблица 3 – 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		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

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 4.

Таблица 4 – Относительные риски возникновения АП у детей с вариантами генотипа гена *GSTM1*

Генотипы	Дети с АП	Дети без АП	$\chi^2 = 9.18$	p	<i>OR</i>	
	$n = 39$	$n = 91$			знач.	95% CI
Генотип <i>+/+</i>	0.333	0.418		0.01	0.70	0.32 – 1.53
Генотип <i>+/del</i>	0.256	0.066			4.89	1.63 – 14.62
Генотип <i>del/del</i>	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 делетационной 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 5) 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 4). 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 5 – Относительные риски возникновения АП у детей с вариантами генотипа гена *GSTT1*

Генотипы	Дети с АП	Дети без АП	χ^2	p	<i>OR</i>	
	$n = 38$	$n = 90$			знач.	95% CI
Генотип <i>+/+</i>	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*.

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.

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 указывает на отсутствие единого «центра влияния», определяющего характер распространения изучаемых врожденных пороков 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 вычислены величины относительного риска. Для атрезии пищевода к факторам риска относятся низкая масса тела при рождении ($RR=4,82$), возраст матери старше 35 лет ($RR=1,51$) и первые роды ($RR=1,36$). Для атрезии аноректального отдела повышенные оценки относительного риска выявлены для низкой массы тела новорожденных с пороком развития ($RR=1,69$) и мужского пола probanda ($RR=1,28$).
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, мужской пол ребенка, низкая масса тела при рождении), 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.

Список научных работ, опубликованных по теме диссертации

Статьи и тезисы, опубликованные в изданиях, рекомендуемых ВАК МОН РФ

1. Выдрыч, Ю.В. (Крушельницкая, Ю.В.) Эпидемиологическая и клинико-генетическая характеристика атрезии пищевода (обзор литературы) / Ю.В. Выдрыч, Н.С. Демикова, Ю.Н. Филюшкин, А.Е. Машков, С.Г. Калиненкова, А.Ю. Асанов // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2015. – № 4. – С. 60-67.
2. Выдрыч, Ю.В. (Крушельницкая, Ю.В.) Описательная эпидемиология атрезии пищевода (по данным мониторинга ВПР) / Н.С. Демикова, Ю.В. Выдрыч, М.А. Подольная, А.С. Лапина, А.Ю. Асанов // Медицинская генетика. – 2015. – Т. 14, № 1. – С. 25-31.
3. Выдрыч, Ю.В. (Крушельницкая, Ю.В.) Эпидемиологические и клинико-генетические характеристики пороков развития аноректального отдела / Ю.В. Выдрыч, Н.С. Демикова, Ю.Н. Филюшкин, С.Г. Калиненкова, М.А. Подольная, А.С. Лапина, А.Е. Машков, А.Ю. Асанов // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2016. – № 5 (129). – С. 58-64.
4. Выдрыч, Ю.В. (Крушельницкая, Ю.В.) Описательная эпидемиология врожденных пороков аноректального отдела в Российской Федерации / Н.С. Демикова, Ю.В. Выдрыч,

- М.А. Подольная, А.С. Лапина, Т.И. Субботина, А.Ю. Асанов // Вопросы практической педиатрии. – 2017. – Т. 12, № 2. – С. 39-46.
5. Выдрыч, Ю.В. (Крушельницкая, Ю.В.) Описательная эпидемиология атрезии пищевода / Н.С. Демикова, М.А. Подольная, А.С. Лапина, Ю.В. Выдрыч, А.Ю. Асанов // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – № 4. – С. 266.
6. Выдрыч, Ю.В. (Крушельницкая, Ю.В.) Эпидемиология атрезии пищевода в РФ / Ю.В. Выдрыч, Н.С. Демикова, А.Ю. Асанов, М.А. Подольная, А.С. Лапина // Материалы XIII Российского конгресса «Иновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» 21-23 октября 2014 года. Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. – 2014, 4, с. 41).
7. Выдрыч, Ю.В. (Крушельницкая, Ю.В.) Эпидемиологические характеристики пороков аноректального отдела по данным мониторинга ВПР / Ю.В. Выдрыч, Н.С. Демикова, А.С. Лапина, А.Ю. Асанов // Материалы XIII Российского конгресса «Иновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» 21-23 октября 2014 года. Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. – 2014, 4, с. 42.
8. Выдрыч, Ю.В. (Крушельницкая, Ю.В.) Эпидемиология атрезии пищевода в Российской Федерации / Ю.В. Выдрыч, Н.С. Демикова, А.Ю. Асанов // Медицинская генетика. – 2015. – Т. 14, № 2. – С. 40. (Материалы VII Российского общества медицинских генетиков, Санкт-Петербург 19-23 мая 2015).

Публикации в других изданиях

1. Vydrych, Y.V. (Krushelnitskaya, Y.V.) Prevalence and descriptive epidemiology of esophageal atresia in the Russian Federation / N.S. Demikova, M.A. Podolnaya, A.S. Lapina, Y.V. Vydrych, A.Y. Asanov // Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology – 2016. – Vol. 106, № 10. – P. 854-859.

Список сокращений

АА – анальная атрезия

АП – атрезия пищевода

АРП – аноректальные пороки

ВПР – врожденные пороки развития

МВПР – множественные пороки развития

ПЦР – полимеразная цепная реакция

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

CI – confidence interval - доверительный интервал

RR - relation risk - относительный риск