

ГЕНЕТИЧНИЙ МОНІТОРИНГ

Результати генетичного моніторингу уроджених вад розвитку в дітей Північної Буковини

Т.В. СОРОКМАН, І.В. ЛАСТІВКА, Н.І. ПІДВИСОЦЬКА
Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Резюме. Наведено результати генетичного моніторингу уроджених вад розвитку в дітей Буковини. Поширеність уроджених вад розвитку по Чернівецькій області склала 3,82 %. Коливання показників поширеності вад розвитку в різних районах становило від 2,1 до 8,2 %. Найбільш розповсюдженими аномаліями є вади та деформації кістково-м'язової, центральної нервової та серцево-судинної систем. Розроблені ехографічні маркери уроджених пороків серця у плодів.

Ключові слова: діти, моніторинг уроджених вад розвитку, прогнозування уроджених вад розвитку.

Клініко-епідеміологічні дослідження щодо розповсюженості та структури вад розвитку в дітей дозволяють контролювати ефективність профілактичних заходів, спрямованих на зниження частоти тієї чи іншої уродженої або спадкової патології [1, 2, 4].

Упродовж 2001–2005 рр. співробітники кафедри педіатрії та медичної генетики БДМУ та медико-генетичного відділу ЧОМДЦ проводили моніторинг уроджених вад розвитку в дітей.

Мета дослідження. Підвищити ефективність діагностики та прогнозування уроджених вад розвитку в дітей.

Матеріал та методи дослідження

Програма досліджень включала моніторинг уроджених вад розвитку (УВР) серед 18 083 новонароджених дітей, який проводився методом «випадок — контроль». Моніторинг у своїй структурі містить 4 бази даних, які складаються з файлів класифікаторів та показників. Файли класифікаторів містять розшифровку кодів-відомостей про територію (район) спостереження, контакт зі шкідливими чинниками та звичками, загальний стан здо-

ров'я подружжя, гінекологічний анамнез жінки, особливості перебігу даної вагітності, генетичний анамнез подружжя. Файли показників складаються з закодованих даних карт реєстрації УВР, спонтанних викиднів, неплідних шлюбів та відповідного контролю.

У дитячих консультаціях та поліклініках на предмет уроджених вад розвитку вивчені матеріали 46 448 дітей грудного, дошкільного та шкільного віку. Проаналізовані результати обстеження 1224 дітей раннього віку, госпіталізованих у різні відділення дитячих клінік м. Чернівці, безвибіркового скринінгу 17 783 первинно обстежених вагітних жінок віком від 15 до 43 років у термін вагітності до 28-го тижня, дані про автопсію 179 померлих дітей різного віку за матеріалами дитячої обласної прокуратури. У програму обстеження входило таке (табл. 1).

У всіх випадках підозри на УВР проводилася розширена фетальна ехокардіографія на апараті «ЕЧНО Aloka-630» в режимі реального часу з використанням трансабдомінального, лінійного, секторного датчиків із частотою 3,5 і 5 мГц. Для диференціації УВР нехромосомної етіології використовувався атлас візуальної

Таблиця 1

Об'єкти дослідження	Методи
Загальноклінічні дослідження	Опитування, огляд, перкусія, пальпація, аускультация, антропометрія, психометрія дітей та вагітних жінок (64 231 особа)
Визначення впливу зовнішніх та внутрішніх факторів	Анкетування, соціометричний, епідеміологічний, клінічний (64 231 особа)
Оцінка фенотипу та визначення типу успадкування УВР	Клініко-генеалогічний (46 448 родоводів). Бальна оцінка стигм дизембріогенезу та граничних вад розвитку (1500 дітей з УВР та 1000 дітей контрольної групи)
Оцінка стану здоров'я та верифікація діагнозу	Лабораторні дослідження (1500 дітей) УЗД, ЕКГ, ФКГ (1500 дітей)
Пренатальне дослідження плоду	УЗД (17 783 вагітних)

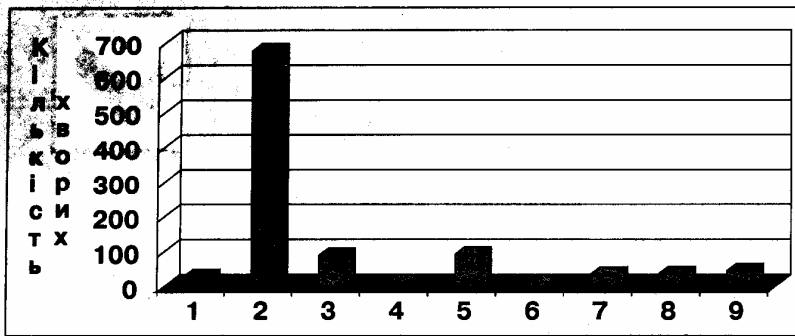


Рисунок 1. Структура уроджених вад розвитку в новонароджених дітей (тут та на рис. 2: 1 — ЦНС; 2 — кістково-м'язова система; 3 — серцево-судинна система; 4 — система органів травлення; 5 — статева система; 6 — сечовидільна система; 7 — щілина губи та піднебіння; 8 — МУВР; 9 — інші)

діагностики синдромів множинних уроджених вад розвитку (МУВР) та комп'ютерний аналіз із застосуванням програм МІМ.

Частота УВР визначалася за формулою: $P = (a/v) - 1000$, де P — частота патології; a — усі наявні випадки впродовж даного часового періоду в області; v — кількість народжених живими. Для вивчення поширеності УВР у конкретній місцевості використали географічну інформаційну систему (ГІС), яка є рекомендованим ВООЗ епідеміологічним методом дослідження [6]. Для розрахунку інтегрованого впливу різних поєднань факторів при їх одночасному чи послідовному впливі використана неоднорідна послідовна процедура, основана на ймовірному методі Байеса та послідовному аналізі Вальда з розрахунком прогностичних коефіцієнтів (K_1 і K_2). Діагностичні (ДК) та інформаційні (ІК) коефіцієнти вираховувалися за Е.В. Гублером [3]. Обчислення асоціативних зв'язків між чинниками та УВР при дослідженнях «випадок — контроль» проводилося за допомогою непараметричного критерію Пірсона (χ^2), критеріїв абсолютного ризику (AR), відносного ризику (RR), показника відношення шансів (OR) [6].

Усі дані оброблені загальноприйнятими в медицині методами варіаційної статистики та кореляційного аналізу за Пірсоном за допомогою пакетів комп'ютерних програм Statistika for Windows 8.0.0 (SPSS Inc., 1989–1997) і Statistika for Windows 5.1 (StatSoft Inc., 1984–1996).

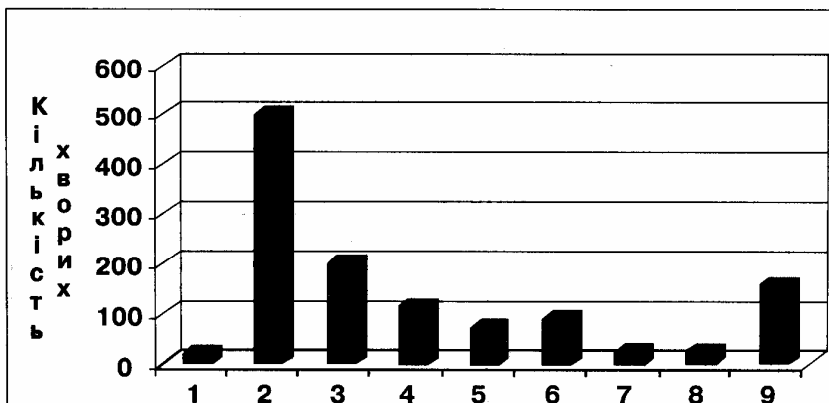


Рисунок 2. Структура уроджених вад розвитку в дітей грудного віку

Результати дослідження та їх обговорення

Захворюваність на УВР у дітей Чернівецької області впродовж 2001–2005 рр. у середньому склала 3,8 ‰ (2,33–4,67 ‰, по Україні — 3,45–5,71 ‰).

Виявлено, що частота основних нозологічних форм вкладається в інтервали частоти міжнародних даних [5], що свідчить про ефективну діагностику вад у Чернівецькій області. Аналіз сумарної частоти УВР у періоді новонародженості показав її достовірне зростання від 7 ‰ у 2001 р. до 10 ‰ у 2005 р., яке відбулося за рахунок збільшення кількості гідроцефалій (у 5 разів), гіпоспадій (у 3 рази) та МУВР (у 2 рази).

Поширеність УВР у дітей грудного віку є досить стабільною і складає в середньому 38,11 ‰. Питома вага вад ЦНС значно нижча, що віддзеркалює природні елімінаційні процеси нежиттєздатних осіб. Кількість дітей із аномаліями внутрішніх органів, які тяжко діагностуються в неонатальному періоді, збільшується. Структура УВР у новонароджених та в дітей грудного віку представлена на рис. 1, 2.

Поширеність УВР ЦНС у Чернівецькій області склала у 2001 р. 1,69 на 1000 новонароджених, у 2003 році — 2,01, у 2005 році — 2,69. За структурою в періоді новонародженості на першому місці знаходяться гідроцефалії, на другому — спинномозкові грижі, на третьому — краніостеноз. Структура УВР ЦНС у грудному віці змінена за рахунок збільшення випадків мікроцефалій.

Поширеність вад опорно-рухової системи коливалася в межах 2,72 і 3,18 випадку на 1000 новонароджених.

Встановлено, що поширеність уроджених пороків серця (УПС) серед дітей м. Чернівці була достовірно вищою ($5,5 \pm 0,4$ ‰), ніж у їх однолітків із сільської місцевості ($3,5 \pm 0,2$ ‰, $p < 0,05$). Для уточнення місцевостей із найбільшим рівнем поширеності УПС щорічно проводилося ранжування районів від найвищого показника УПС до найнижчого із присвоєнням кожному відповідного рангу. За сумою місць за 10 років проводилося кумулятивне ранжування.

При вивченні структури УПС у дітей Чернівецької області визначені провідні форми вад: дефект міжшлуночкової перетинки (ДМШП, $41,7 \pm 1,9$ ‰), дефект міжпередсердної перетинки (ДМПП, $18,4 \pm 1,5$ ‰), відкрите овальне вікно (ВОВ, $13,0 \pm 1,3$ ‰). Спостерігаються відмінності за статтю в поширеності окремих форм УПС. Так, стеноз аорти ($60,0 \pm 9,8$ ‰), коартація аорти ($73,3 \pm 11,4$ ‰) і транспозиція магістральних судів (ТМС) ($66,7 \pm$

Таблиця 2. Ехографічні ознаки уроджених вад серцево-судинної системи

		Клінічні ознаки			
		АБс			
Специфічні ознаки					
Товщина міжпередсердної перетинки		14	25,0	42,5	42,7
Товщина міжшлуночкової перетинки		12	21,4	53,4	57,2
Гіперехогенний фокус серця		15	26,7	64,8	63,7
Дилатація передсердь		12	21,4	47,4	23,1
Дилатація шлуночків		14	25,0	19,2	27,9
Неспецифічні ознаки					
Симетрична затримка росту плода		17	30,3	17,2	62,2
Багатоводдя		16	28,6	46,8	18,3
Маловоддя		10	17,8	6,4	13,0
Аплазія артерій пуповини		8	14,2	12,1	71,2
Ехопозитивні елементи в амніотичній рідині		16	28,6	8,5	36,1

± 15,7 %) визначалися переважно у хлопчиків, навпаки, відкрита артеріальна протока (69,6 ± 9,6 %) і ДМПП (64,2 ± 4,3 %) — у дівчат, що узгоджується з даними літератури [4].

Комбіновані пороки серця констатовано в 33,3 ± 6,2 % випадків. У 33,1 ± 10,7 % спостерігали поєднання УПС із УВР інших систем. Найчастіше траплялися порушення розвитку ЦНС (37,5 ± 9,9 %), аномалії шлунково-кишкового тракту (25,0 ± 8,8 %), скелетної (16,6 ± 7,6 %) та сечостатевої систем (8,3 ± 5,6 %). Найчастіше ці вади поєднувалися із ДМШП (45,8 ± 10,2 %), ДМПП (41,7 ± 10,1 %), зі спільним шлуночком (37,5 ± 9,9 %). Частота УПС значно нижче в антенатальному періоді порівняно з аналогічним показником у постнатальному періоді (відповідно 0,03 % і 0,4 %, $p < 0,05$). Збіг діагнозів, встановлених за допомогою УЗД та патологоанатомічно, мав місце в 14,5 % випадків. Відповідно до поставленої мети ми прагнули виділити найбільш значимі діагностичні ультразвукові критерії УПС [7]. Всього проаналізовано 10 ехографічних ознак, які були розподілені на дві групи. Для всіх ознак визначалися специфічність та чутливість (табл. 2). Показники епідеміологічних ризиків зростання ймовірності УВС становили: за умови виявлення специфічної ознаки в плода RR складав 13,5 раза

(95% ДІ: 3,1–36,7), OR — 24,19 (95% ДІ: 9,2–64,9); за умови поєднання двох неспецифічних ультразвукових ознак RR — 3,5 раза (95% ДІ: 3,1–8,7), OR — 4,19 (95% ДІ: 1,2 – 4,9). Імовірність УВС зростає при поєднанні трьох і більше неспецифічних ознак: RR — 8,5 раза (95% ДІ: 2,1–26,7), OR — 14,1 (95% ДІ: 4,2–34,9).

Структура уроджених вад сечостатевої системи представлена в табл. 3. Частіше патологія виявлялася в хлопчиків (57 % випадків). Вади розвитку кінцівок трапляються приблизно в 6 випадках на 1000 новонароджених (співвідношення верхніх до нижніх кінцівок 3–4 : 1). Ці вади часто поєднуються з вадами розвитку черепа, серця чи сечостатевої системи. Клишоногість часто комбінується з синдактилією, частіше успадковується хлопчиками. В 1 випадку на 1000 зустрічається щілина спинного мозку.

За 2001–2004 рр. у Чернівецькій області народилися 54 дитини зі щілиною губи та/або піднебіння, що складало 2,2 на 1000 новонароджених і було вищим за показники Єврореєстру (0,6–1,7), за структурою ці вади розвитку посіли п'яте місце серед вад, виявлених у періоді новонародженості.

Поширеність УВР ШКТ серед дітей Чернівецької області складає 0,38 %. Найбільш поширеними є хвороба Гішпрунга, атрезії різних відділів кишкової трубки (особливо ректоанальної), вади жовчовивідних шляхів, уроджена кишкова непрохідність.

Перспектива подальших досліджень. Продовження генетичного моніторингу в регіоні дасть можливість оцінити генетичні характеристики популяції і включити в профілактичні засоби компоненти первинної специфічної профілактики.

Висновки

1. Моніторингові дослідження частоти та структури уроджених вад розвитку в новонароджених дітей є базовими в сучасній клінічній генетиці.

2. Поширеність уроджених вад розвитку у Чернівецькій області складає 3,82 %, у тому числі в новонароджених дітей — 3,19 %, у дітей до 1 року життя —

Таблиця 3. Структура та місце уроджених вад сечостатевої системи в дітей Чернівецької області

		Розподіл за статтю			
		Чоловік			
		2001	2002	2003	2004
Перше	Вади нирок (42,3 %)	Гіпо-спадія (40,3 %)	Гіпо-спадія (37,5 %)	Крипторхізм (35,4 %)	
Друге	Гіпо-спадія (30,8 %)	Крипторхізм (27,8 %)	Гідро-нефроз (25 %)	Гіпо-спадія (29,2 %)	
Третє	Крипторхізм (26,9 %)	Вади нирок (26,4 %)	Крипторхізм (18,7 %)	Гідро-нефроз (15,4 %)	

4,67 %, у дітей старшого віку — 2,67 %. У різних районах області поширеність вад розвитку коливається від 5,1 до 8,2 %.

3. Частота основних уроджених вад розвитку у дітей Чернівецької області вкладається в інтервали частоти Міжнародного реєстру. Загальна структура уроджених вад розвитку за 2001–2005 рр. залишається стабільною.

4. Найбільш розповсюдженими аномаліями є вади та деформації кістково-м'язової, центральної нервової та серцево-судинної систем.

Література

1. Брусилов В.И., Комарова Ю.В. Мониторинг врожденных пороков развития // Мат-лы науч.-практ. конф. «Экология и здоровье нации». — С.-Петербург. — 2006. — С. 20-25.

2. Гинзбург Б.Г. Методы распределения частоты врожденных пороков развития и врожденных морфогенетических вариантов у детей в системе генетического мониторинга // Педиатрия. — 2004. — № 4. — С. 41-44.

3. Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. — М.: Медицина, 1978. — 296 с.

4. Минков И.П. Мониторинг врожденных пороков развития, их пренатальная диагностика, роль в патологии у детей и пути их профилактики // Перинатология та педиатрія. — 2000. — № 1. — С. 8-13.

5. Филиппов О.С., Казанцева А.А. Комплексное изучение факторов, влияющих на возникновение врожденных пороков развития // Рос. вестник акушера-гинеколога. — 2004. — № 1. — С. 37-40.

6. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины: Пер. с англ. — М., 1998. — С. 145-254. □

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ

Результаты генетического мониторинга врожденных пороков развития у детей Северной Буковины

Т.В. Сорокман, И.В. Ластивка, Н.И. Подвысоцкая
Буковинский государственный медицинский университет,
г. Черновцы

Резюме. Приведены результаты генетического мониторинга врожденных пороков развития у детей Буковины. Распространенность врожденных пороков развития по Черновецкой области составила 3,82 %. Колебание показателей распространенности пороков развития в разных районах составляло от 2,1 до 8,2 %. Наиболее распространенными аномалиями являются пороки и деформации костно-мышечной, центральной нервной и сердечно-сосудистой систем. Разработаны эхографические маркеры врожденных пороков сердца у плодов.

Ключевые слова: дети, мониторинг врожденных пороков развития, прогнозирование врожденных пороков развития.

GENETIC MONITORING

Results of the Genetic Monitoring of Innate Defects of Children Development in North Bukovina

T.V. Sorokman, I.V. Lastivka, N.I. Pidvisotska
Bucovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Summary. The results of genetic monitoring of inherent defects of development at children Bucovina are given. The prevalence on Chernovtsy area has made 3.82 %. The fluctuation of parameters of prevalence of inherent defects of development in different areas made from 2.1 up to 8.2 %. The most widespread anomalies concerned of sceler-muscles, cardiovascular and nervous systems. As the factors of influence on a level of an inherent pathology it is possible to consider chronic infectious and extragenital of disease, professional of infringement. Echography markers of inherent defects of heart are developed.

Key words: children, monitoring of inherent defects of development, forecasting maintenance of inherent defects of development.