

## Частота и временные тренды дефектов нервной трубки в регионах Российской Федерации

Н.С. Демикова, М.А. Подольная, А.С. Лапина

ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева»  
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

## Prevalence and time trends of neural tube defects in regions of the Russian Federation

N.S. Demikova, M.A. Podolnaya, A.S. Lapina

Research and Clinical Institute for Pediatrics named after Academician Yu.E. Veltischev of the FSBEI of Higher Education Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia  
Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Дефекты нервной трубки – группа тяжелых врожденных пороков с высоким уровнем летальности, детской инвалидизации. Средняя частота этих пороков составляет примерно 1 на 1000 рождений. Основными мерами по снижению частоты дефектов нервной трубки являются меры первичной и вторичной профилактики, эффективность которой может быть определена с помощью мониторинга врожденных пороков развития.

Цель исследования. Определение частоты дефектов нервной трубки, а также динамики этого показателя за период с 2011 по 2017 г. в Российской Федерации по данным мониторинга врожденных пороков развития.

Результаты. Частота всех случаев анэнцефалии среди новорожденных и плодов составила 4,63 (95% доверительный интервал – ДИ 4,40–4,88) на 10 тыс. рождений, спинномозговой грыжи – 6,18 (95% ДИ 5,91–6,46) и энцефалоцеле – 1,34 (95% ДИ 1,21–1,47). В то же время частота анэнцефалии только среди живорожденных составила 0,11 (95% ДИ 0,08–0,15) на 10 тыс. рождений, спинномозговой грыжи – 2,24 (95% ДИ 2,08–2,41) и энцефалоцеле – 0,25 (95% ДИ 0,20–0,31). Снижение числа и частоты пороков среди живорожденных по сравнению с общей частотой обеспечивается высоким уровнем выявления этих пороков при ультразвуковом исследовании беременных с последующей элиминацией пораженных плодов. Максимальная доля элиминированных плодов отмечается при анэнцефалии (90,5%), при энцефалоцеле доля абортirованных плодов составляет 77,4%, при спинномозговых грыжах – 59,3%. За 7-летний период отмечены разнонаправленные тренды частот: тенденция к увеличению общей частоты дефектов нервной трубки и тенденция к снижению частоты этих пороков среди живорожденных детей.

Заключение. Получены оценки частот дефектов нервной трубки в регионах Российской Федерации. Динамика частот изучаемых пороков указывает, что снижение частоты дефектов нервной трубки среди живорожденных детей связана с мерами вторичной профилактики.

**Ключевые слова:** плоды, новорожденные, дефекты нервной трубки, популяционная частота, мониторинг, профилактика врожденных пороков развития.

**Для цитирования:** Демикова Н.С., Подольная М.А., Лапина А.С. Частота и временные тренды дефектов нервной трубки в регионах Российской Федерации. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(6): 30–38. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-6-30-38

Neural tube defects – a group of severe congenital malformations with a high level of mortality, childhood disability. The average prevalence of these defects is approximately 1 per 1000 births. The main measures to reduce the prevalence of neural tube defects are primary and secondary prevention measures, the effectiveness of which can be determined by congenital malformations monitoring. Research purpose. To determine the prevalence of neural tube defects, as well as trends in their prevalence for 2011 to 2017 in the Russian Federation according to monitoring of congenital malformations.

Results. The total prevalence of anencephaly among newborns and fetuses was 4.63 (95% confidence interval - CI 4.40–4.88) per 10000 births, spina bifida – 6.18 (95% CI 5.91–6.46) and encephalocele 1.34 (95% CI 1.21–1.47). At the same time, the prevalence of anencephaly only among live births was 0.11 (95% CI 0.08–0.15) per 10000, spina bifida – 2.24 (95% CI 2.08–2.41) and encephalocele – 0.25 (95% CI 0.20–0.31). The decrease in prevalence of birth defects among live births compared with the total prevalence is provided by a high level of detection of these defects by ultrasound examination during pregnancy with the subsequent elimination of the affected fetuses. The maximum proportion of eliminated fetuses is observed for anencephaly (90.5%), for encephalocele the proportion of aborted fetuses is 77.4% and for spina bifida – 59.3%. Over the 7-year period, the multidirectional prevalence trends were noted: the increasing trend for total prevalence of neural tube defects and the decreasing trend for prevalence of these defects among live-born children.

Conclusion. Estimates of the prevalence of neural tube defects in Russian Federation regions are obtained. The dynamics of the studied defects prevalence indicates that the decreasing of neural tube defects prevalence among live births is associated with secondary prevention measures.

**Key words:** fetuses, newborns, neural tube defects, prevalence, monitoring, prevention of congenital malformations.

**For citation:** Demikova N.S., Podolnaya M.A., Lapina A.S. Prevalence and time trends of neural tube defects in regions of the Russian Federation. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2019; 64:(6): 30–38 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-6-30-38

Дефекты нервной трубки – это группа тяжелых врожденных пороков развития центральной нервной системы, которые возникают в результате нарушения процессов закрытия нервной

трубки на ранних этапах эмбрионального развития (3–4-я неделя после зачатия). К дефектам нервной трубки относятся такие пороки, как анэнцефалия, энцефалоцеле, или черепно-мозговая

грыжа, и спинномозговые грыжи. Анэнцефалия является летальным пороком, дети с черепно- и спинномозговыми грыжами, как правило, нуждаются в сложных нейрохирургических операциях. Несмотря на улучшение результатов хирургического и поддерживающего лечения, дефекты нервной трубки характеризуются высоким уровнем младенческой заболеваемости, смертности и детской инвалидности. Экономические, социальные и психологические издержки по лечению и уходу за больными с пороками развития нервной трубки велики [1].

Суммарная частота дефектов нервной трубки по данным EUROCAT составляет 10,3 на 10 тыс. или примерно 1 на 1000 рождений [2]. Каждый год в Европе выявляется около 5000 плодов и новорожденных с дефектами нервной трубки [3]. Очевидно, что в силу тяжести поражения и достаточно высокой частоты эти пороки представляют серьезную проблему для здравоохранения.

До настоящего времени этиология дефектов нервной трубки до конца неизвестна. Предполагается, что изолированные случаи этих пороков имеют мультифакторную природу, т.е. их развитие зависит от сочетанного действия многих факторов, включающих наследственную предрасположенность и средовые факторы риска. К факторам, повышающим риск возникновения дефектов нервной трубки, относятся, например, сахарный диабет у матери и прием противосудорожных препаратов. Установленным фактором риска развития дефектов нервной трубки служит дефицит фолиевой кислоты у беременной женщины. Предполагается, что почти 70% случаев указанных пороков могут быть предотвращены путем нормализации уровня фолиевой кислоты в организме женщины в периконцепционном периоде [4]. В связи с этим для снижения риска возникновения пороков нервной трубки во многих странах, в том числе в Российской Федерации, женщинам репродуктивного возраста рекомендован прием препаратов фолиевой кислоты в периконцепционном периоде, что служит основой первичной профилактики данной группы пороков. Вторичный уровень профилактики, направленный на снижение частоты дефектов нервной трубки среди новорожденных, заключается в пренатальном выявлении пороков при ультразвуковом исследовании плода. В конечном счете комплексное

применение профилактических мер должно способствовать снижению уровня дефектов нервной трубки среди новорожденных детей.

Для оценки значения и эффективности профилактических мероприятий необходимы эпидемиологические данные. В целях содействия глобальным усилиям по эпидемиологическому контролю за врожденными дефектами в 2010 г. Всемирная ассамблея здравоохранения приняла резолюцию, призывающую страны «разработать и укреплять системы регистрации и эпидемиологического надзора за врожденными дефектами» [5]. В связи с этим наибольшее значение для контроля частоты пороков, а соответственно и оценки влияния профилактики дефектов нервной трубки принадлежит регистрам врожденных пороков развития.

Таким образом, актуальность изучения эпидемиологии пороков развития нервной трубки связана, с одной стороны, с их большим значением как причины младенческой заболеваемости и смертности, а с другой стороны, с возможностью предупреждения формирования этих пороков за счет первичного и вторичного уровней профилактики.

**Цель исследования:** определение частот врожденных пороков развития нервной трубки, а также динамики частоты указанных пороков за период с 2011 по 2017 г. в Российской Федерации по данным мониторинга врожденных пороков развития.

## Материал и методы

Источником данных служит объединенная база мониторинга врожденных пороков, в которой содержатся сведения о пороках развития из региональных регистров. Мониторинговые регистры включают сведения о дефектах нервной трубки среди живорожденных, мертворожденных детей, а также случаи дефектов нервной трубки у плодов, элиминированных после пренатального выявления порока. В системе мониторинга используются множественные источники регистрации случаев изучаемых пороков, т.е. сведения поступают из роддомов, детских стационаров и поликлиник, а также из патологоанатомических отделений. Такой способ сбора информации способствует наиболее полному выявлению и учету случаев пороков в контролируемой популяции, что важно для определения популяционных частот пороков развития. Более подробно принципы организации мониторинга врожденных пороков были изложены ранее [6, 7].

Для кодирования пороков используется Международная классификация болезней десятого пересмотра (МКБ-10). Согласно МКБ-10 кодом Q00 обозначаются анэнцефалия и подобные пороки развития, кодом Q01 – энцефалоцеле и кодом Q05 – spina bifida (спинномозговая грыжа).

Материалом для настоящего исследования послужили данные эпидемиологического мони-

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Демикова Наталья Сергеевна – д.м.н., гл. науч. сотр. Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0003-0623-0301

Подольная Марина Аркадьевна – ст. науч. сотр. Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0003-0261-8181

Лапина Александра Семеновна – к.м.н., вед. науч. сотр. Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0003-0287-5161

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

торинга врожденных пороков развития 23 региональных регистров, относящихся к регистрам на популяционной основе и соответствующих административно-территориальным единицам Российской Федерации. В анализ были включены следующие регионы: Брянская область, Кабардино-Балкарская Республика, Калужская, Кировская области, Красноярский край, Курская, Липецкая, Московская, Омская, Оренбургская области, Республика Калмыкия, Республика Саха (Якутия), Республика Северная Осетия–Алания, Рязанская, Самарская, Саратовская, Свердловская, Смоленская, Тамбовская, Тульская области, Удмуртская Республика, Ханты–Мансийский автономный округ, Чувашская Республика.

Для определения частоты изучаемых пороков и ее динамики нами проанализированы данные о случаях дефектов нервной трубки среди новорожденных и индуцированных аборт с врожденными пороками развития за период с 2011 по 2017 г. Этот временной интервал был выбран в связи с тем, что только с 2010 г. в программе мониторинга врожденных пороков начали регистрироваться данные по элиминированным плодам.

Всего за анализируемый период в 23 регионах зарегистрировано 3992 случая дефектов нервной трубки, включающих 1522 случая анэнцефалии (Q00), 2031 случай спинномозговых грыж (Q05) и 439 случаев энцефалоцеле (Q01). Общее число новорожденных в анализируемых территориях за исследуемый период составило 3 285 413.

Общую частоту дефектов нервной трубки и отдельных форм определяли как общее число случаев порока (живорожденные + мертворожденные + элиминированные плоды с дефектами нервной трубки) в расчете на 10 тыс. рождений. Кроме того, определяли частоту дефектов нервной трубки только среди живорожденных на 10 тыс. рождений без учета плодов.

Определены 95% доверительные интервалы (95% ДИ) каждого из перечисленных показателей в каждой территории и наличие статистически значимых различий между ними. Для обработки материалов исследований была использована программа IBM SPSS Statistics 21.

### Результаты

По полученным данным, в общей группе дефектов нервной трубки самой частой формой были спинномозговые грыжи, затем анэнцефалия и самым редким пороком – энцефалоцеле. По нашим данным, частота указанных форм пороков была следующей: 50,87, 38,13 и 11% соответственно.

Данные по числу ( $n$ ) и частоте ( $F$ ) всех зарегистрированных случаев дефектов нервной трубки и отдельных форм порока среди живорожденных, мертворожденных и плодов за период 2011–2017 гг. по регионам представлены в табл. 1. Частота всей группы дефектов нервной трубки по всем регионам составила 12,15 (95% ДИ 11,77–12,54). Из табл. 1 видно, что наблюдаются межрегиональные различия частот пороков развития нервной трубки. В таких

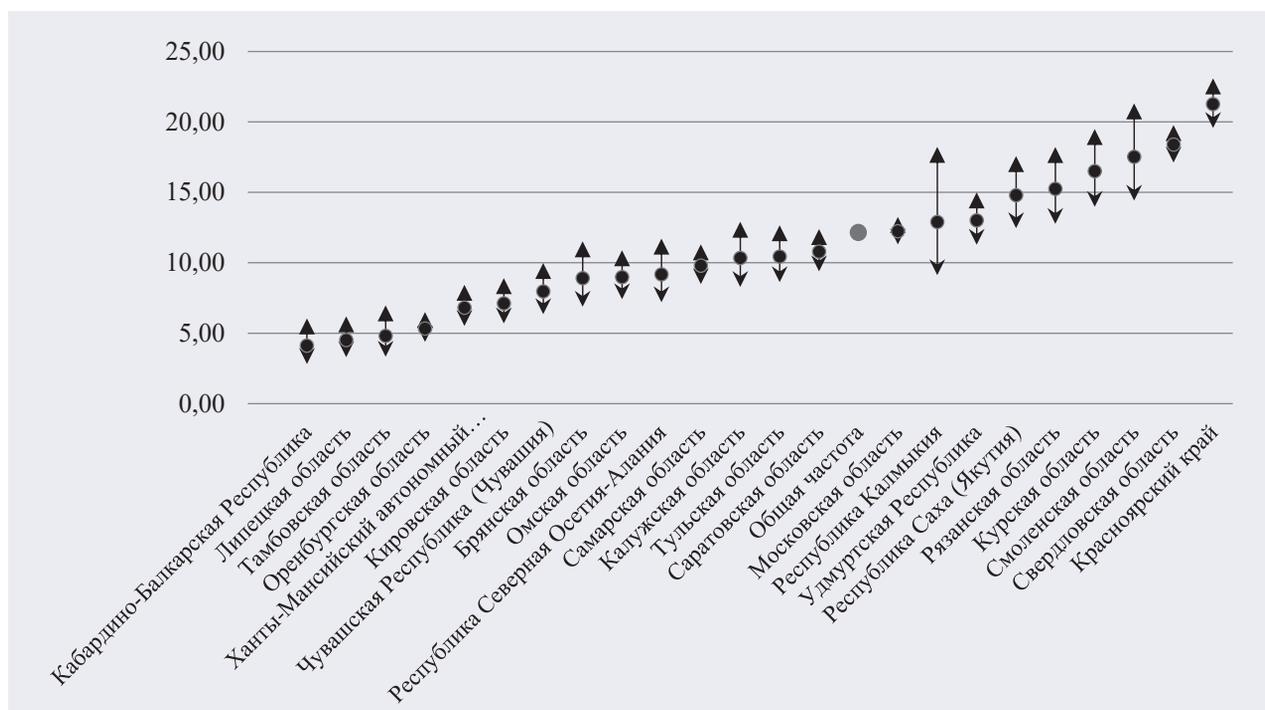


Рис. 1. Частоты (с указанием 95% ДИ) дефектов нервной трубки в различных регионах Российской Федерации. Собственные данные.

Fig. 1. Prevalence and 95% CI of neural tube defects in the Russian Federation regions. Own data.

Таблица 1. Число и частота пороков развития нервной трубки среди новорожденных и плодов в регионах РФ за 2011–2017 гг. (на 10 тыс. рождений)

Table 1. The number and total prevalence of neural tube defects in the regions of the Russian Federation for 2011–2017 (per 10,000 births)

Регион	Q00		Q01		Q05		Всего		Всего рождений N
	n	F (95% ДИ)	n	F (95% ДИ)	n	F (95% ДИ)	n	F (95% ДИ)	
Брянская область	16	2,38 (1,45–3,90)	6	0,89 (0,40–1,97)	38	5,64 (4,08–7,79)	60	8,91 (6,89–11,52)	67 368
Кабардино-Балкарская Республика	3	0,46 (0,15–1,38)	2	0,31 (0,08–1,14)	22	3,36 (2,20–5,13)	27	4,13 (2,82–6,05)	65 427
Калужская область	23	2,94 (1,94–4,44)	12	1,53 (0,87–2,71)	46	5,88 (4,38–7,88)	81	10,35 (8,29–12,91)	78 291
Кировская область	29	2,58 (1,79–3,74)	7	0,62 (0,30–1,31)	44	3,92 (2,90–5,29)	80	7,12 (5,70–8,91)	112 281
Красноярский край	265	9,65 (8,53–10,91)	62	2,26 (1,75–2,91)	257	9,36 (8,26–10,60)	584	21,26 (19,58–23,10)	274 646
Курская область	62	7,11 (5,52–9,15)	11	1,26 (0,70–2,28)	71	8,14 (6,42–10,31)	144	16,51 (13,98–19,49)	87 246
Липецкая область	18	2,03 (1,27–3,24)	7	0,79 (0,38–1,66)	15	1,69 (1,02–2,82)	40	4,52 (3,30–6,19)	88 529
Московская область	249	4,81 (4,24–5,46)	69	1,33 (1,05–1,69)	316	6,10 (5,45–6,83)	634	12,24 (9,12–18,23)	517 975
Омская область	26	2,16 (1,47–3,19)	13	1,08 (0,63–1,87)	69	5,74 (4,52–7,30)	108	8,99 (7,42–10,89)	120 161
Оренбургская область	49	2,54 (1,91–3,37)	22	1,14 (0,75–1,74)	32	1,66 (1,17–2,36)	103	5,33 (4,38–6,49)	193 083
Республика Калмыкия	8	3,13 (1,56–6,25)	10	3,91 (2,10–7,28)	15	5,86 (3,52–9,77)	33	12,90 (9,12–18,23)	25 588
Республика Саха (Якутия)	49	5,37 (4,04–7,14)	26	2,85 (1,93–4,21)	60	6,58 (5,08–8,51)	135	14,80 (12,46–17,57)	91 245
Республика Северная Осетия–Алания	21	2,88 (1,87–4,44)	11	1,51 (0,83–2,73)	35	4,80 (3,43–6,72)	67	9,18 (7,20–11,72)	72 951
Рязанская область	54	6,54 (4,98–8,57)	14	1,69 (1,00–2,87)	58	7,02 (5,40–9,12)	126	15,25 (12,77–18,22)	82 611
Самарская область	42	2,11 (1,55–2,87)	18	0,90 (0,57–1,44)	135	6,78 (5,71–8,06)	195	9,80 (8,49–11,31)	198 976
Саратовская область	78	4,05 (3,23–5,07)	16	0,83 (0,51–1,36)	114	5,92 (4,91–7,13)	208	10,79 (9,40–12,40)	192 720
Свердловская область	318	7,68 (6,86–8,59)	74	1,79 (1,42–2,25)	370	8,93 (8,05–9,91)	762	18,40 (17,11–19,78)	414 194
Смоленская область	42	7,08 (5,21–9,63)	14	2,36 (1,39–4,00)	48	8,09 (6,07–10,79)	104	17,53 (14,41–21,32)	59 331
Тамбовская область	6	1,00 (0,45–2,21)	4	0,66 (0,25–1,74)	19	3,16 (2,00–4,97)	29	4,82 (3,33–6,97)	60 200
Тульская область	38	3,68 (2,66–5,08)	6	0,58 (0,26–1,29)	64	6,19 (4,83–7,94)	108	10,45 (8,62–12,66)	103 362
Удмуртская Республика	89	5,85 (4,73–7,22)	19	1,25 (0,79–1,97)	90	5,91 (4,79–7,30)	198	13,01 (11,29–14,99)	152 206
Ханты-Мансийский автономный округ	27	2,09 (1,43–3,07)	9	0,70 (0,36–1,34)	52	4,03 (3,06–5,31)	88	6,82 (5,51–8,43)	129 102
Чувашская Республика	10	1,02 (0,55–1,90)	7	0,71 (0,34–1,50)	61	6,23 (4,83–8,04)	78	7,97 (6,35–9,98)	97 920
Всего	1522	4,63 (4,40–4,88)	439	1,34 (1,21–1,47)	2031	6,18 (5,91–6,46)	3992	12,15 (11,77–12,54)	3 285 413
EUROCAT (2011–2016)		3,98		1,15		5,00		10,13	

Примечание. Q00 – анэнцефалия и подобные пороки развития; Q01 – энцефалоцеле; Q05 – spina bifida (спинномозговая грыжа); ДИ – доверительный интервал.

регионах, как Кабардино-Балкарская Республика, Липецкая, Тамбовская, Оренбургская области получена низкая частота дефектов нервной трубки, в то же время в Смоленской, Свердловской областях и Красноярском крае этот показатель значительно превышает общую для всех регионов частоту. Диапазон частот колеблется от 4,13 (95% ДИ 2,82–6,05) в Кабардино-Балкарской Республике до 21,26 (95% ДИ 19,58–23,10) в Красноярском крае. На рис. 1 представлено распределение частоты дефектов нервной трубки в регионах по сравнению с общей частотой.

Частота анэнцефалии по всем регионам составила 4,63 (95% ДИ 4,40–4,88) на 10 тыс. рождений, спинномозговой грыжи – 6,18 (95% ДИ 5,91–6,46) и энцефалоцеле – 1,34 (95% ДИ 1,21–1,47). Для каждого из этих пороков также отмечены межрегиональные различия (см. табл. 1).

В табл. 2 представлены число случаев и оценки частоты дефектов нервной трубки только среди живорожденных. Частота анэнцефалии составила 0,11 (95% ДИ 0,08–0,15) на 10 тыс. рождений, спинномозговой грыжи – 2,24 (95% ДИ 2,08–2,41) и энцефалоцеле – 0,25 (95% ДИ 0,20–0,31). Полученные результаты указывают на значительное снижение числа и частоты пороков среди живорожденных по сравнению с общей частотой (см. табл. 1). Так, частота анэнцефалии среди живорожденных в 42 раза ниже общей частоты (максимальное различие), частота черепно-мозговых грыж – в 5 раз ниже, спинномозговых грыж – в 3 раза. В целом по группе дефектов нервной трубки частота среди живорожденных почти в 5 раз ниже общей частоты с учетом мертворожденных и плодов.

Внутри каждой группы пороков мы определили соотношение живорожденных, мертворожденных и элиминированных плодов с дефектами нервной трубки. Результаты представлены на рис. 2. Максимальный процент элиминированных плодов отмечается при анэнцефалии (90,5%), при энцефалоцеле доля abortированных плодов составляет 77,4%, при спинномозговых грыжах – 59,3%. Доля элиминированных плодов для всей группы дефектов нервной трубки составила 73,17%. Доля живорожденных максимальна при спинномозговых грыжах (36,2%) и минимальна при анэнцефалии (2,4%).

Поскольку для пороков развития нервной трубки реализуются первичный и вторичный уровни профилактики, особый интерес представляет такой показатель, как частота пороков в динамике. Как свидетельствуют результаты исследования, за 7-летний период наблюдений общая частота пороков как по отдельности, так и суммарно по всей группе дефектов нервной трубки не уменьшилась.

Анализ динамики частоты дефектов нервной трубки за 7 лет (рис. 3) выявил статистически значимые положительные тренды ( $t$ ) частоты всех случаев анэнцефалии:  $t=0,03$  (95% ДИ 0,01–0,05), спинномозговых грыж:  $t=0,03$  (95% ДИ 0,01–0,05) и всей группы дефектов нервной трубки:  $t=0,06$  (95% ДИ 0,03–0,10). В то же время динамика частоты пороков только среди новорожденных детей демонстрирует тенденцию к снижению. Среди живорожденных наблюдались значимые на 5% уровне отрицательные тренды частоты спинномозговых грыж:  $t=-0,01$  (95% ДИ  $-0,02 - -0,00$ ) и общей частоты пороков дефектов нервной трубки:  $t=-0,02$  (95% ДИ  $-0,03 - -0,10$ ).

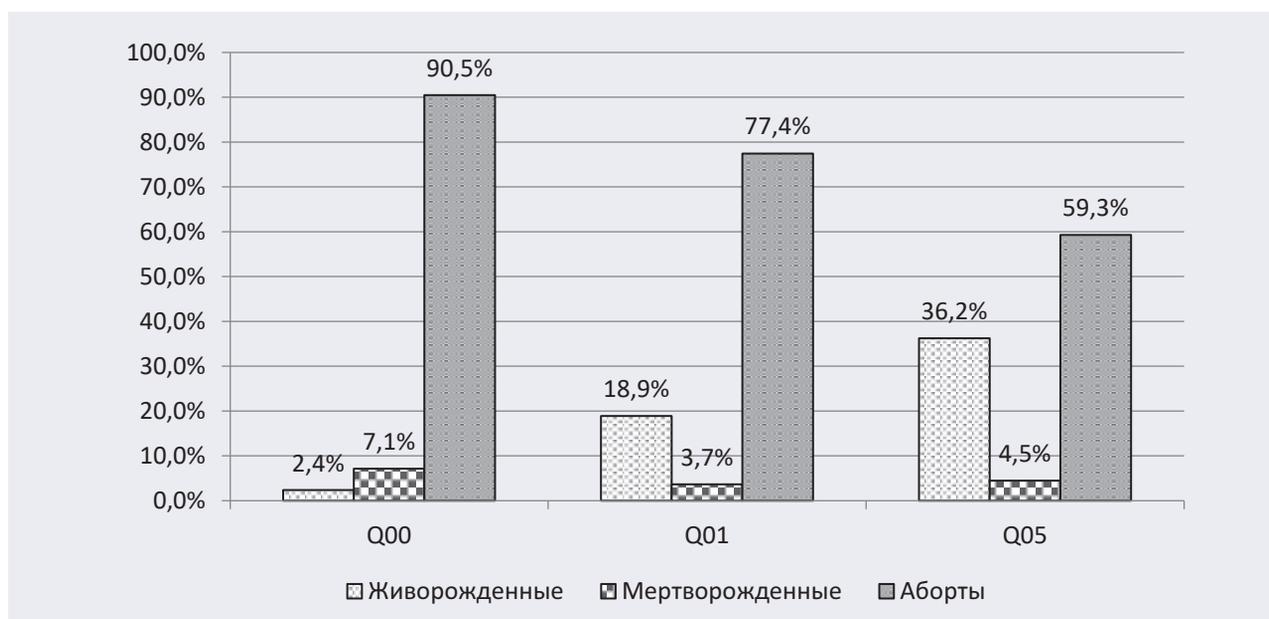


Рис. 2. Соотношение живорожденных, мертворожденных детей и элиминированных плодов с пороками развития нервной трубки. Собственные данные.

Fig. 2. The ratio of live born, stillborn and eliminated fetuses with neural tube defects. Own data.

## Обсуждение

Как показано в работе, в структуре дефектов нервной трубки самый большой удельный вес занимают спинномозговые грыжи – 50,87%, случаи анэнцефалии составили 38,13% и энцефалоцеле – 11%. Такое распределение пороков совпадает с дру-

гими данными. Так, в работе М. Loane и соавт. [2] соотношение трех форм дефектов нервной трубки было следующим: спинномозговые грыжи – 50,2%, анэнцефалия – 38,3%, энцефалоцеле – 11,5%. В исследовании L. Omer и соавт. (2016) [8] спинномозговые грыжи составили 68,9%, анэнцефалия – 17,5%, энцефалоцеле – 13,6%. Таким образом,

**Таблица 2. Число и частота пороков развития нервной трубки в регионах Российской Федерации за 2011–2017 гг. среди живорожденных (на 10 тыс. рождений)**

**Table 2. The number and prevalence of the neural tube defects in the regions of the Russian Federation for 2011–2017 among live births only (per 10,000)**

Регион	Q00		Q01		Q05		ДНТ	
	n	F (95% ДИ)						
Брянская область	0	0,00 (0,00–0,59)	1	0,15 (0,03–0,87)	12	1,78 (1,01–3,15)	13	1,93 (1,12–3,34)
Кабардино-Балкарская Республика	0	0,00 (0,00–0,6)	2	0,31 (0,08–1,14)	18	2,75 (1,72–4,39)	20	3,06 (1,96–4,76)
Калужская область	1	0,13 (0,02–0,74)	8	1,02 (0,51–2,04)	20	2,55 (1,64–3,98)	29	3,70 (2,56–5,36)
Кировская область	1	0,09 (0,02–0,52)	1	0,09 (0,02–0,52)	15	1,34 (0,80–2,23)	17	1,51 (0,94–2,45)
Красноярский край	4	0,15 (0,06–0,38)	11	0,40 (0,22–0,73)	66	2,40 (1,88–3,07)	81	2,95 (2,36–3,68)
Курская область	1	0,11 (0,02–0,67)	2	0,23 (0,06–0,86)	18	2,06 (1,29–3,29)	21	2,41 (1,56–3,71)
Липецкая область	1	0,11 (0,02–0,66)	2	0,23 (0,06–0,84)	7	0,79 (0,38–1,66)	10	1,13 (0,61–2,10)
Московская область	10	0,19 (0,10–0,36)	11	0,21 (0,12–0,38)	139	2,68 (2,27–3,18)	160	3,09 (2,64–3,62)
Омская область	1	0,08 (0,01–0,49)	4	0,33 (0,13–0,87)	38	3,16 (2,29–4,37)	43	3,58 (2,64–4,85)
Оренбургская область	3	0,16 (0,16–0,47)	3	0,16 (0,05–0,47)	18	0,93 (0,58–1,49)	24	1,24 (0,83–1,86)
Республика Калмыкия	0	0,00 (0,00–1,56)	0	0,00 (0,00–1,56)	5	1,95 (0,82–4,65)	5	1,95 (0,82–4,65)
Республика Саха (Якутия)	1	0,11 (0,02–0,64)	1	0,11 (0,02–0,64)	5	0,55 (0,23–1,30)	7	0,77 (0,37–1,61)
Республика Северная Осетия–Алания	1	0,14 (0,02–0,80)	2	0,27 (0,07–1,02)	23	3,15 (2,08–4,77)	26	3,56 (2,41–5,26)
Рязанская область	1	0,12 (0,02–0,71)	0	0,00 (0,00–0,48)	26	3,15 (2,13–4,65)	27	3,27 (2,23–4,79)
Самарская область	1	0,05 (0,01–0,29)	3	0,15 (0,05–0,45)	32	1,61 (1,13–2,29)	36	1,81 (1,10–2,52)
Саратовская область	4	0,21 (0,08–0,54)	3	0,16 (0,05–0,47)	47	2,44 (1,82–3,26)	54	2,80 (2,14–3,68)
Свердловская область	2	0,05 (0,01–0,18)	19	0,46 (0,29–0,72)	124	2,99 (2,50–3,58)	145	3,50 (2,97–4,13)
Смоленская область	0	0,00 (0,00–0,67)	1	0,17 (0,03–0,98)	15	2,53 (1,52–4,21)	16	2,70 (1,64–4,42)
Тамбовская область	0	0,00 (0,00–0,66)	3	0,50 (0,17–1,49)	11	1,83 (1,01–3,31)	14	2,33 (1,37–3,94)
Тульская область	1	0,10 (0,02–0,56)	0	0,00 (0,00–0,39)	27	2,61 (1,78–3,83)	28	2,71 (1,86–3,94)
Удмуртская Республика	1	0,07 (0,01–0,38)	4	0,26 (0,10–0,69)	30	1,97 (1,37–2,83)	35	2,30 (1,64–3,22)
Ханты-Мансийский автономный округ (Тюменская область)	1	0,08 (0,01–0,45)	0	0,00 (0,00–0,31)	22	1,70 (1,12–2,60)	23	1,78 (1,18–2,70)
Чувашская Республика	1	0,10 (0,02–0,60)	2	0,20 (0,05–0,76)	18	1,84 (1,15–2,93)	21	2,14 (1,39–3,31)
Всего	36	0,11 (0,08–0,15)	83	0,25 (0,20–0,31)	736	2,24 (2,08–2,41)	855	2,60 (2,43–2,79)
EUROCAT (2011–2016)		0,20		0,30		1,58		2,08

*Примечание.* Q00 – анэнцефалия и подобные пороки развития; Q01 – энцефалоцеле; Q05 – spina bifida (спинномозговая грыжа); ДИ – доверительный интервал.

структура типов пороков дефектов нервной трубки во всех исследованиях в целом совпадает.

В ходе работы мы определили частоты пороков развития нервной трубки в 23 регионах Российской Федерации за период с 2011 по 2017 г. Как представлено в табл. 1, отмечаются межрегиональные колебания частоты дефектов нервной трубки с размахом колебаний от 4,13 (Кабардино-Балкарская Республика) до 21,26 (Красноярский край) на 10 тыс. рождений. Суммарная частота дефектов нервной трубки по всем регионам составила 12,15 на 10 тыс. рождений. Значительные вариации в оценках частот пороков этой группы наблюдаются и в зарубежных регистрах, работающих уже не одно десятилетие. Так, по данным EUROCAT, за период с 2011 по 2016 г. в 31 региональных регистрах стран Европы частота дефектов нервной трубки колеблется от 3,89 (региональный регистр Португалии) до 22,19 (регистр одной из провинций Франции) на 10 тыс. рождений [2]. Общая частота дефектов нервной трубки по всем регистрам составила 10,13 на 10 тыс. рождений. Однако причины межрегиональных различий не всегда очевидны. С. Stoll [9] указывает, что в вариациях частот врожденных пороков развития между регистрами участвуют многие факторы: уровень, возможности и качество диагностики, возрастные ограничения регистров, неполнота учета и др., по-

тому до конца невозможно определить, являются ли наблюдаемые вариации артефактами или связаны с реальными географическими, этническими, социальными или популяционно-генетическими характеристиками изучаемой популяции [9].

Как указывалось, дефекты нервной трубки относятся к врожденным порокам развития, для которых в отличие от большинства других врожденных аномалий выявлены факторы, влияющие на вероятность их возникновения. В 80–90 годы XX столетия работами таких ученых, как А.Е. Czeizel и I. Dudas [4], R.W. Smithells и соавт. [10], а также в рандомизированном исследовании, проведенном MRC Vitamin Study Research Group [11], было доказано, что фолиевая кислота может предотвратить большое число случаев спинномозговых грыж и анэнцефалии. По мнению известного исследователя в области врожденных пороков развития G. Oakley, это открытие – одно из наиболее значительных успехов эпидемиологии XX века [12]. Тем не менее, несмотря на знание роли и значения фолиевой кислоты в профилактике дефектов нервной трубки, в течение последних 30 лет эти пороки по-прежнему остаются широко распространенными во всем мире. По данным на 2017 г., приблизительно 280 тыс. беременностей в мире – это беременности с дефектами нервной трубки и только 18% случаев таких дефектов предупреждаются

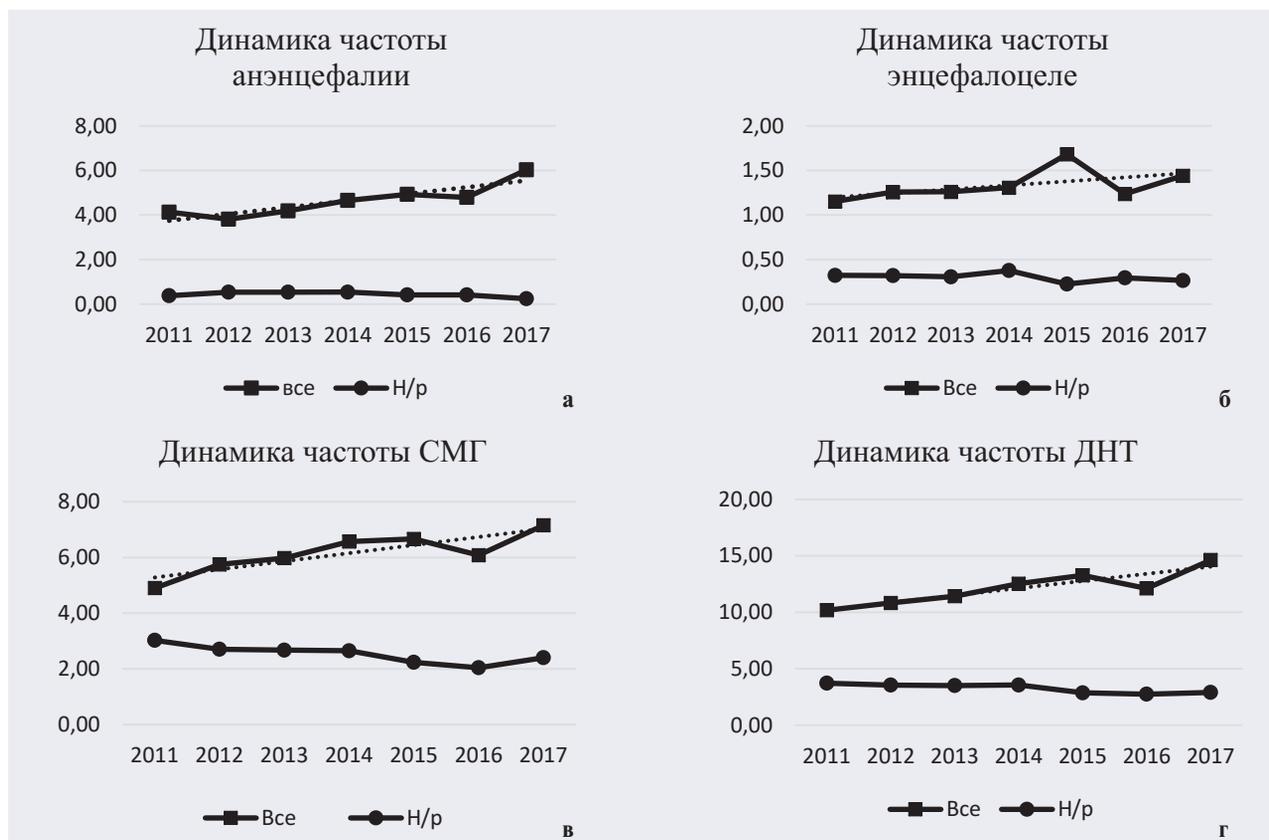


Рис. 3. Динамика частоты пороков развития нервной трубки (а–г) с 2011 по 2017 г. Собственные данные.

СМГ – спинномозговые грыжи; ДНТ – дефекты нервной трубки; Н/р – новорожденные.

Fig. 3. The dynamics of the neural tube defects prevalence from 2011 to 2017. Own data.

в основном за счет обязательного обогащения пшеничной муки фолиевой кислотой [13–15]. В большинстве стран Европы, как и в Российской Федерации, основной способ первичной профилактики – применение фолиевой кислоты в периконцепционном периоде. Эффективность этой профилактической меры можно оценить по изменению популяционной частоты указанных пороков. Ранее приводились данные, свидетельствующие о существенном снижении частоты дефектов нервной трубки [4, 12]. В то же время известны исследования, которые показали, что эти рекомендации не оказывали заметного влияния на распространенность дефектов нервной трубки в европейских странах [16]. В связи с этим наиболее интересная задача длительных наблюдений состоит в анализе изменений частоты пороков в динамике. Используя данные 23 регистров врожденных пороков развития за 7-летний период, мы не нашли снижения общей частоты пороков нервной трубки в отдельности и в целом по всей группе. Более того, выявлены статистически значимые положительные тренды частоты анэнцефалии, спинномозговых грыж и всей группы дефектов нервной трубки (см. рис. 3).

Анализ объединенных данных о распространенности дефектов нервной трубки в регистрах EUROCAT показал, что их общая частота проявила небольшую тенденцию к снижению: за период с 2004 по 2008 г. снизилась на 10% (с 1,05 до 0,94 на 1000 рождений) [17]. Однако уже в более позднем исследовании В. Khoshnood и соавт. (2015) [3] за 20-летний период наблюдений не выявили снижения общей частоты (включая индуцированные плоды с пороком) как в целом по группе дефектов нервной трубки, так и для анэнцефалии и спинномозговых грыж – пороков, составляющих большую часть аномалий нервной трубки. По данным авторов, суммарная частота дефектов нервной трубки по 28 популяционным регистрам врожденных пороков развития из 19 стран Европы за 1991–2011 гг. составила 9,1 (8,9–9,3) на 10 тыс. Кроме того, как и в нашем исследовании, в течение всего периода наблюдений отмечались колебания частот. Однако суммарная частота в 2011 г. была сопоставима с частотой в 1991 г. как для всей группы дефектов нервной трубки, так и отдельно для анэнцефалии и спинномозговых грыж [3]. В спе-

циальном отчете EUROCAT по предотвращению пороков нервной трубки путем приема фолиевой кислоты в периконцепционном периоде на основании данных 43 популяционных регистров показано, что за период 1992–2007 гг. снижение частоты этих врожденных пороков в странах континентальной Европы было слабым и незначимым [18]. Заметное снижение частоты дефектов нервной трубки среди новорожденных детей достигается в основном за счет пренатальной диагностики с последующим прерыванием беременности, т.е. вторичной профилактики. В большинстве европейских стран более 70% случаев дефектов нервной трубки выявляются пренатально с последующим прерыванием беременности [18]. По нашим данным, уровень индуцированных абортс с дефектами нервной трубки составил 73,17%. В целом полученные в ходе исследования данные согласуются с результатами изучения тенденций частоты дефектов нервной трубки в Европе.

Таким образом, общая частота дефектов нервной трубки, в том числе у новорожденных и плодов, существенно не снижается за счет первичной профилактики в том виде, в каком она проводится. Эти данные свидетельствуют, что политика, основанная на рекомендации приема в периконцепционный период фолиевой кислоты при запланированной беременности, недостаточно эффективна [16]. По мнению В. Khoshnood и соавт. (2015) [3], получаемые данные указывают на очень низкий уровень потребления фолиевой кислоты в европейских странах.

Чтобы добиться снижения распространенности дефектов нервной трубки, необходимы новые усилия для реализации комбинированной стратегии, направленной на повышение потребления фолиевой кислоты женщинами репродуктивного возраста. Очевидно, что для оценки влияния профилактических мероприятий важно продолжать мониторинг частоты дефектов нервной трубки с помощью популяционных регистров с высоким уровнем выявления всех случаев пороков развития нервной трубки.

Выражаем благодарность врачам-генетикам всех медико-генетических консультаций, участвующих в проведении мониторинга в регионах Российской Федерации.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Rofail D., Maguire L., Kissner M., Colligs A., Abetz-Webb L. A review of the social, psychological, and economic burdens experienced by people with spina bifida and their caregivers. *Neurol Ther* 2013; 2: 1–12. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2014.07.048
2. Loane M., Dolk H., EUROCAT Working Group. Special report: Prevalence of Neural Tube Defects in younger mothers in Europe 2000–2008: Analysis of the EUROCAT database. 2010; 1–16. <http://www.eurocat-network.eu/prevdata>
3. Khoshnood B., Loane M., de Walle H., Arriola L., Addor M-C., Barisic I. et al. Long term trends in prevalence of neural tube defects in Europe: population based study. *BMJ* 2015; 351: h5949. DOI: 10.1136/bmj.h5949
4. Czeizel A.E., Dudas I. Prevention of the first occurrence of neural tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *N Engl J Med* 1992; 327: 1832–1835.
5. Sixty-third World Health Assembly. Birth defects. Report by the Secretariat. 2010; 1–7.

6. Козлова С.И., Прытков А.Н., Демикова Н.С. Мониторинг врожденных пороков развития. М.: РМАПО, 2000; 34. [Kozlova S.I., Prytkov A.N., Demikova N.S. Birth defects monitoring. Moscow: RMAPO, 2000; 34 (in Russ.)]
7. Демикова Н.С., Кобринский Б.А. Принципы организации мониторинга врожденных пороков развития и его реализация в Российской Федерации. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2001; 46(4): 56–60. [Demikova N.S., Kobrinsky B.A. Principles for the organization of birth defects monitoring and its implementation in the Russian Federation. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2001; 46(4): 56–60 (in Russ.)]
8. Omer L.M., Abdullah O.M., Mohammed I.N., Abbasher L.A. Research: Prevalence of neural tube defects Khartoum, Sudan August 2015–July 2015. BMC Research Notes 2016; 9: 495–498. DOI: 10.1186/s13104-016-2298-6
9. Stoll C. Distribution of single organ malformations in European populations. Ann Genet 1995; 38(1): 32–43.
10. Smithells R.W., Nevin N.C., Seller M.J., Sheppard S., Harris R., Read A.P. Further experience of vitamin supplementation for prevention of neural tube defect recurrences. Lancet 1983; 1: 1027–1031.
11. MRC Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. MRC Vitamin Study Research Group. Lancet 1991; 338: 131–137.
12. Oakley G. The Scientific Basis for Eliminating Folic Acid–Preventable Spina Bifida: A Modern Miracle from Epidemiology. Ann Epidemiol 2009; 19: 226–230. DOI: 10.1016/j.annepidem.2009.01.016
13. <https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat/prevention-and-risk-factors/folic-acid-neural-tube-defects>. Ссылка актуальна на 23.09.2019 г.
14. Blencowe H., Kancherla V., Moorthie S., Darlison M.V., Modell B. Estimates of global and regional prevalence of neural tube defects for 2015: a systematic analysis. Ann N Y Acad Sci 2018; 1414(1): 31–46. DOI: 10.1111/nyas.13548
15. Kancherla V., Wagh K., Johnson Q., Oakley G.P. A 2017 global update on folic acid preventable spina bifida and anencephaly. Birth Defects Res 2018; 110(14):1139–1147. DOI: 10.1002/bdr2.1366
16. Busby A., Abramsky L., Dolk H., Armstrong B. Preventing neural tube defects in Europe: population based study. BMJ 2005; 330: 574–575.
17. Khoshnood B., Greenlees R., Loane M., Dolk H. Paper 2: EUROCAT public health indicators for congenital anomalies in Europe. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 2011; 91(suppl 1): S16–22. DOI: 10.1002/bdra.20776
18. EUROCAT Folic Acid Working Group. EUROCAT special report: prevention of neural tube defects by folic acid supplementation in Europe. 2009. <https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/sites/default/files/eurocat-pub-docs/Special-Report-NTD-3rdEd-2009.pdf>. Ссылка актуальна на 23.09.2019 г.

Поступила: 19.09.19

Received on: 2019.09.19

*Исследование проведено в рамках финансирования Госзадания «Значение профилактики врожденных пороков развития на основе оценки эпидемиологических данных (по данным мониторинга врожденных пороков развития в РФ)».*

*Рег. № НИОКТР АААА-А18-118051590124-1*

*Конфликт интересов:*

*Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.*

*Source of financing:*

*The study was carried out within the framework of state Funding «The importance of the prevention of congenital malformations based on the assessment of epidemiological data (according to monitoring of congenital malformations in the Russian Federation)».*

*№ НИОКТР АААА-А18-118051590124-1*

*Conflict of interest:*

*The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest, which should be reported.*