

## Описательная эпидемиология врожденных пороков развития центральной нервной системы

Н.С. Демикова, А.С. Лапина

### Descriptive epidemiology of congenital malformations of the central nerve system

N.S. Demikova, A.S. Lapina

Московский НИИ педиатрии и детской хирургии

Представлены данные по описательной эпидемиологии врожденных пороков развития ЦНС, регистрируемых в системе мониторинга РФ, — анэнцефалии, спинномозговой грыжи, энцефалоцеле и врожденной гидроцефалии. Результаты исследования основаны на анализе объединенной базы данных за период 2000—2006 гг. Впервые определены уровни пороков развития и относительные риски в зависимости от различных параметров (пол ребенка, масса тела ребенка при рождении, возраст матери и порядковый номер родов). Для всех пороков выявлена ассоциация с низкой массой тела при рождении. Для анэнцефалии и спинномозговых грыж обнаружены повышенные уровни относительных рисков для матерей молодого (до 19 лет) и старшего (более 35 лет) возраста. При гидроцефалии относительный риск увеличен для женщин старшей возрастной группы. Проведено сравнение полученных результатов с данными литературы.

*Ключевые слова:* врожденные пороки развития, анэнцефалия, спинномозговая грыжа, гидроцефалия, факторы риска.

The paper presents data on the descriptive epidemiology of congenital central nerve system malformations (anencephaly, spina bifida, encephalocele, and congenital hydrocephaly) notified in the Russian Federation's monitoring system. The data are based on an analysis of integrated database in 2000-2006. The levels of malformations and relative risks have been first determined in relation to different indices (infant sex, birth weight, maternal age and birth order). All malformations have been found to be associated with low birth weight. The relative risk of anencephaly and spina bifida was higher for young (<19 years) and old (>35) maternal groups. The relative risk of hydrocephaly was higher only for older maternal group. The findings have been compared with the data available in the literature.

*Key words:* congenital malformations, anencephaly, spina bifida, hydrocephaly, risk factors.

Одним из важных преимуществ единой системы мониторинга врожденных пороков развития является возможность анализа объединенных данных разных регистров. Общая база содержит огромный материал, обеспечивая уникальную возможность изучения редких аномалий, что никак нельзя сделать в отдельно проведенных исследованиях. Помимо оценки популяционной частоты пороков, могут быть получены эпидемиологические характеристики рассматриваемых аномалий развития. Описание эпидемиологических характеристик заболеваний и пороков важно для более глубокого понимания природы их возникновения, выявления факторов риска и выделения групп повышенного риска [1].

Принимая во внимание такую возможность, на материале объединенной базы данных единого мониторингового регистра Российской Федерации был проведен анализ взаимосвязи пороков развития и некоторых регистрируемых при мониторинге показателей, что позволило нам впервые получить эпидемиологические характеристики отдельных форм

изолированных пороков развития. К анализируемым параметрам относились пол ребенка, масса тела при рождении, возраст матери, порядковый номер родов.

В настоящей статье приведены данные по описательной эпидемиологии пороков развития ЦНС, включающих анэнцефалию, спинномозговые грыжи, энцефалоцеле и врожденную гидроцефалию, полученные за 7-летний период мониторинга врожденных пороков развития (2000—2006 гг.). В анализ включены данные мониторинга 24 региональных регистров (Архангельская, Белгородская, Брянская, Воронежская, Калужская, Кировская области, Красноярский край, Курская, Липецкая, Московская, Нижегородская, Омская, Оренбургская, Пермская области, Республика Башкортостан, Республика Северная Осетия-Алания, Рязанская, Самарская, Саратовская, Сахалинская, Свердловская области, Удмуртская республика, Чувашская республика, Ярославская область).

Для каждого порока определялись частота и относительный риск в зависимости от пола пораженного ребенка, массы тела при рождении, возраста матери и порядкового номера родов. Частота врожденного порока развития рассчитывалась как отношение числа всех случаев порока развития к общему числу живо- и мертворожденных. При определении частот

© Н.С. Демикова, А.С. Лапина, 2009

*Ros Vestn Perinatol Pediat* 2009; 2:66-71

Адрес для корреспонденции: 125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

отдельных нозологических форм врожденных аномалий полученное отношение умножалось на 10 000, т.е. частота отдельных форм пороков рассчитывалась на 10 000 рождений. Относительный риск показывает, во сколько раз увеличивается (или уменьшается) соответствующий показатель при наличии исследуемого фактора [2].

**Анэнцефалия.** В анализ было включено 512 случаев анэнцефалии. В табл. 1 представлены частоты и относительные риски анэнцефалии по отобранным параметрам. Как видно, частота анэнцефалии значимо выше у детей с низкой массой тела, а также у девочек.

Обнаружена зависимость частоты порока от возраста матери. Уровень рождения детей с пороком выше у молодых женщин (до 19 лет) и у женщин старше 35 лет по сравнению с основной (самой многочисленной) группой женщин 20—24 лет, что образует так называемое U-образное распределение частоты порока в зависимости от возраста матери (см. рисунок). Таким образом, эти возрастные группы имеют повышенные уровни относительных рисков (RR=1,67 и RR=2,30 соответственно). Для анэнцефалии не обнаружено зависимости частоты порока от порядкового номера родов.

**Спинномозговая грыжа.** Всего в анализ включено 1295 случаев спинномозговых грыж. По анатомической локализации в данной выборке самой частой формой оказалась *spina bifida* поясничного отдела (77,69%), затем грыжи грудного отдела (9,5%), крес-

цового отдела (8,4%) и к относительно редким формам относилась грыжа шейного отдела позвоночника (4,41%). Такое распределение анатомических типов спинномозговых грыж соответствует другим известным данным литературы — в общем 75% спинномозговых грыж имеют люмбосакральную локализацию [3]. Среди всех форм в 54,6% случаев порок сопровождался гидроцефалией, в 47,4% случаев гидроцефалии не наблюдалось.

Как видно из табл. 2, среди пораженных детей незначительно преобладали девочки, выявлена выраженная ассоциация спинномозговой грыжи с низкой массой тела при рождении, а также повышено значение относительного риска для матерей моложе 19 лет и старше 35 лет.

**Энцефалоцеле.** Из всех дефектов невральнoй трубки — это самый редкий порок, его число в исследуемых регионах за период 2000—2006 гг. составило 151. Из всех случаев энцефалоцеле, как и следовало ожидать, бoльшую часть составили грыжи затылочной локализации (69,7%), на грыжи лобной и носолобной локализации приходилось 10,9%, на грыжи другой локализации или неуточненные случаи — 19,4%. По состоянию при рождении дети с этим пороком разделились на две почти равные группы: 53% живорожденных и 47% мертворожденных. При анализе рассматриваемых параметров значимые различия получены только по массе тела новорожденных: относительный риск выше для детей с низкой массой тела (RR=6,87).

Таблица 1. Частота (на 10 000 рождений) и относительные риски анэнцефалии в зависимости от изучаемых параметров

Параметр	Частота на 10 000	RR	95% CI
<b>Пол:</b>			
мужской	1,89	1,00	
женский	3,12	1,65	1,29—2,10
<b>Масса тела, г:</b>			
<3000	6,07	37,94	26,69—71,37
>3000	0,16	1,00	
<b>Возраст матери, годы:</b>			
<19	4,38	1,67	1,21—2,23
20—24	2,63	1,00	
25—29	2,03	0,77	
30—34	2,39	0,91	
>35	6,05	2,30	2,11—5,69
<b>Номер родов:</b>			
1	2,88	1,09	0,92—1,84
2 и более	2,62	1,00	

**Таблица 2. Частота (на 10 000 рождений) и относительные риски спинномозговых грыж в зависимости от изучаемых параметров**

Параметр	Частота на 10 000	RR	95% CI
<b>Пол:</b>			
мужской	5,23	1,00	
женский	5,77	1,10	1,01—1,42
<b>Масса тела, г:</b>			
<3000	11,77	3,70	2,93—3,93
>3000	3,18	1,00	
<b>Возраст матери, годы:</b>			
<19	7,46	1,39	1,23—1,86
20—24	5,37	1,00	
25—29	4,56	0,85	
30—34	5,12	0,95	
>35	6,84	1,27	1,02—1,91
<b>Номер родов:</b>			
1	5,91	1,10	
2 и более	5,37	1,00	

**Таблица 3. Частота (на 10 000 рождений) и относительные риски энцефалоцеле в зависимости от изучаемых параметров**

Параметр	Частота на 10 000	RR	95% CI
<b>Пол:</b>			
мужской	0,78	1,00	
женский	0,91	1,16	
<b>Масса тела, г:</b>			
<3000	2,13	6,87	2,82—7,88
>3000	0,31	1,00	
<b>Возраст матери, годы:</b>			
<19	1,36	1,51	
20—24	0,90	1,00	
25—29	0,64	0,71	
30—34	1,04	1,15	
>35	0,78	0,86	
<b>Номер родов:</b>			
1	0,84	1,00	
2 и более	0,84	1,00	

При изучении связи порока с возрастом матери отмечена тенденция увеличения риска у молодых матерей, но различия не носят статистически значимого характера (табл. 3).

Таким образом, для пороков развития ЦНС, входящих в группу дефектов нервной трубки, обнаружены особенности их распределения в зависимости от изучаемых факторов. Так, в ходе исследования выявлены U-образная зависимость уровня пороков от возраста матери для анэнцефалии и спинномозговой грыжи, а также преобладание новорожденных женского пола среди пораженных детей для всей группы пороков развития нервной трубки. Однако статистически значимые половые различия обнаружены только для анэнцефалии: 1,7Ж:1М; для спинномозговых грыж и энцефалоцеле наблюдается небольшое преобладание лиц женского пола среди пораженных детей, но различия носят статистически недостоверный характер. Ассоциация с низкой массой новорожденных отмечается для всей группы дефектов нервной трубки, но особенно она выражена для анэнцефалии.

Анализ зарубежной литературы показал, что есть работы, в которых не обнаружено связи порока с различными материнскими факторами риска (возрастом, порядковым номером беременности, профессией матери) [4, 5]. Однако в большинстве исследований, проведенных в разных странах, выявлено различное распределение детей с дефектами нервной трубки в зависимости от различных параметров. Из более ранних работ известно исследование частоты и эпидемиологических характеристик дефектов нервной трубки по совокупным данным 16 регистров EUROCAT (1663 случая), в котором обнаружено преобладание девочек среди детей с пороками развития, причем более выраженное в странах континентальной Европы по сравнению с Великобританией [6]. В 2001 г. опубликовано исследование по эпидемиологии дефектов нервной трубки в Чили, согласно результатам которого среди детей с данными пороками развития было 57% девочек и 42% мальчиков [7]. Примерно такое же, как и в нашем исследовании, соотношение полов среди больных детей выявлено в Китае, где по данным регистра, функционирующего на больничной основе, выявлено преобладание женского пола в целом в 1,8–2,1 раза для анэнцефалии и спинномозговой грыжи [8, 9]. Те же закономерности обнаружены в исследованиях, проведенных на небольших выборках. Так, по данным Университетского госпиталя в Турции, соотношение полов при анэнцефалии и спинномозговой грыже равно 1,2Ж:1М [10]. Соотношение 2,5Ж:1М при анэнцефалии получено в небольшом ретроспективном исследовании, проведенном в Хорватии [11].

Таким образом, выявленные нами закономерности распределения пороков развития нервной трубки в зависимости от пола в основном согласуются с

данными других исследований. Хотелось бы особенно подчеркнуть, что характерное для дефектов нервной трубки распределение по полу (преобладание женского пола) наблюдается по данным мониторинговых регистров, функционирующих как на популяционной, так и на больничной основе, а также в выборочных исследованиях. По всей видимости, это отражает реальную ситуацию и является определенным доказательством участия в возникновении порока генетических факторов, что следует из теории мультифакторного наследования, объясняющей неравное распределение полов их различной наследственной предрасположенностью к пороку.

Выявленный нами U-образный характер зависимости пороков нервной трубки от возраста матери отмечен при анализе результатов динамического мониторинга пороков развития ЦНС в Китае [8]. Согласно данному исследованию, частота этих пороков выше среди детей женщин моложе 20 лет и старше 30 лет, а также обнаружена ассоциация пороков из группы дефектов нервной трубки с низкой массой тела новорожденных. В работе J. Nazer и соавт. [12], основанной на анализе 30-летнего мониторинга пороков развития в Латиноамериканской системе ECLAMC, показано статистически значимое увеличение частоты этих пороков среди новорожденных с массой менее 1500 г и среди детей женщин моложе 19 лет, что также соответствует полученным в нашей работе результатам.

Отсутствие связи частоты пороков нервной трубки с порядковым номером родов подтверждается данными других исследований, посвященных этой проблеме. В 2004 г. была опубликована работа A. Vieira, в которой с помощью мета-анализа данных из разных исследований не удалось обнаружить взаимосвязь дефектов нервной трубки с указанным параметром, хотя на основании проведенных расчетов автором сделан вывод о повышении риска рождения детей со спинномозговой грыжей с возрастанием порядкового номера родов [13].

*Врожденная гидроцефалия.* Эпидемиологические характеристики еще одного порока обязательного учета — врожденной гидроцефалии представлены в табл. 4. Проведен анализ 1124 случаев порока. Доли живорожденных и мертворожденных детей с врожденной гидроцефалией составили соответственно 57,9 и 42,1%. В соотношении полов среди пораженных наблюдалось небольшое преобладание мальчиков — 1,2М:1Ж. Соответственно относительный риск по гидроцефалии выше для мужского пола. Среди больных детей с гидроцефалией отмечалось значительное преобладание детей с малой массой тела (RR=6,35). Также увеличен относительный риск для женщин старше 35 лет (RR=1,64).

Аналогичные результаты распределения больных детей в зависимости от возраста матери, а именно

**Таблица 4.** Частота (на 10 000 рождений) и относительные риски врожденной гидроцефалии в зависимости от изучаемых параметров

Параметр	Частота на 10 000	RR	95% CI
<b>Пол:</b>			
мужской	5,10	1,16	1,03—1,49
женский	4,40	1,00	
<b>Масса тела, г:</b>			
<3000	12,44	6,35	5,54—7,97
>3000	1,96	1,00	
<b>Возраст матери, годы:</b>			
<19	5,65	1,33	
20—24	4,24	1,00	
25—29	4,19	0,99	
30—34	4,87	1,15	
>35	6,97	1,64	1,43—2,63
<b>Номер родов:</b>			
1	4,47	1,00	
2 и более	4,50	1,00	

статистически значимая ассоциация возраста матерей (старше 37 лет) и риска гидроцефалии, получены в Чехии на основании ретроспективного анализа данных за период 1961—2000 гг. [4]. С другой стороны, в исследовании J. Reefhuis, M. Nonein, напротив, выявлена связь гидроцефалии с молодым возрастом матерей (от 15 до 19 лет) [14]. Таким образом, данные неоднозначны и не позволяют сделать окончательные выводы.

Обобщая результаты, выявленные в ходе эпидемиологического анализа по всем мониторируемым видам врожденных пороков развития ЦНС, можно сказать, что постоянной характеристикой всех пороков развития является сочетание со снижением массы тела новорожденного ребенка. Важным фактором риска в нашем исследовании оказался возраст матери, в частности, при анэнцефалии, спинномозговых грыжах и гидроцефалии. Указанному фактору придается большое значение в последние годы, так как в развитых странах все большее число женщин рожают детей в старшем возрасте. Поэтому очень важно понять связь дефекта с возрастом матери.

Обобщенное исследование о связи возраста матери с пороками нехромосомной природы проведено на базе данных регистра врожденных аномалий Метрополитен Атланты с 1968 по 2000 г. Общее число детей с пороками составило 32 816 (3,12%) на 1 050 616 рождений. Показано, что молодой возраст

матери (менее 19 лет) связан с такими пороками, как анэнцефалия (RR=1,81), гидроцефалия (RR=1,56), расщелина губы (RR=1,88), омфалоцеле и гастрошизис (RR=2,08 и 7,18 соответственно). Со старшим возрастом матерей (более 35 лет) связаны все врожденные пороки сердца (RR=1,12) и гипоспадия (RR=1,85) [14].

Влияние возраста матери на частоту пороков выявлено и в другом крупном исследовании по данным регистра (1988—1994) штата Техас (США). Показано, что дополнительный риск за счет возрастного фактора составляет около 1% для женщин старше 35 лет [15]. По этим данным, относительный риск возрастает для врожденных пороков сердца (RR=3,95) и гидроцефалии у детей женщин старше 40 лет. Как подчеркивают авторы, причины наблюдаемых ассоциаций неясны. Исследуя связь пороков с возрастом матери по данным мониторинга, L. Croen и G. Shaw [16] показали, что распределение изолированных врожденных пороков развития в зависимости от возраста матери носит U-образный характер, что наблюдалось и нами для таких пороков, как анэнцефалия и спинномозговая грыжа. Более того, показано, что у детей женщин моложе 20 лет чаще встречаются тяжелые формы врожденных аномалий. Таким образом, поскольку возраст матери связан с повышением, иногда значительным, риска порока развития у ребенка, очевидно, что женщины, откладывающие

деторождение до более позднего возраста, должны быть предупреждены о повышенном риске не только хромосомной патологии, но и других пороков развития, для которых выявлены ассоциации с возрастом матери.

Несмотря на то что полученные в настоящей работе данные представляют собой в значительной степени новый фактологический материал, который нуждается в дальнейшем углубленном изучении, уже сейчас очевидно, что все рассмотренные показатели следует учитывать при комплексной оценке риска рождения ребенка с врожденным пороком развития, особенно в случаях проспективного консультирования семей.

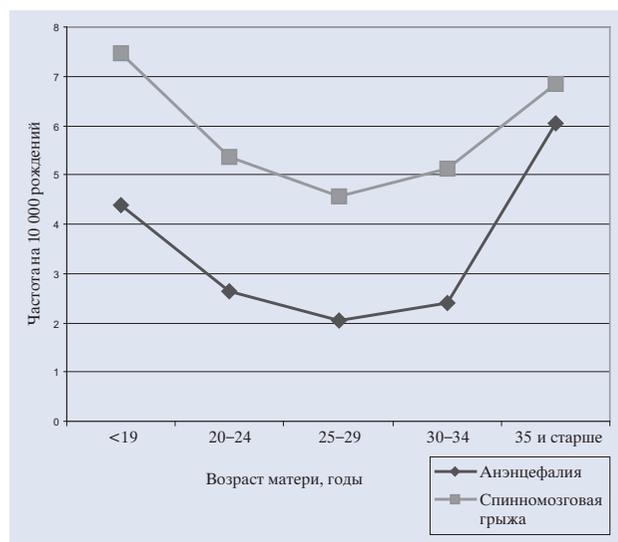


Рис. U-образное распределение частоты анэнцефалии и спинномозговой грыжи в зависимости от возраста матери

## ЛИТЕРАТУРА

- Bhatti T.R., Dott M., Yoon P.W. et al. Descriptive Epidemiology of infantile cataracts in metropolitan Atlanta, GA. 1968–1998. Arch Pediat Adolesc Med 2003; 157: 4: 341–347.
- Norell S. Workbook of Epidemiology. New York, Oxford: Oxford Univ Press 1995; 317.
- Morales R., Guzman Juarez L., Guarneros Cortes C. Maternal risk factors associated with anencephaly. Gynecol. Obstet. Mex 2000; 68: 476–481.
- Sipek A., Gregor V., Horacek J et al. Congenital hydrocephalus 1961–2000 — incidence, prenatal diagnosis and prevalence based on maternal age. Ceska Gynekol 2002; 67: Suppl. 1: 33–35.
- Aguiar M.J., Campos A.S., Aguiar R.A. et al. Neural tube defects and associated factors in liveborn and stillborn infants. J Pediat 2003; 79:2: 129–134.
- The EUROCAT working group. No authors listed. Prevalence of neural tube defects in 16 regions of Europe, 1980–1983. Int J Epidemiol 1987; 16: 2: 246–251.
- Cortes F., Mellado C., Hertrampf E. et al. Frequency of neural tube defects in public maternity during 1999 in Santiago, Chile. Rev Med Chil 2001; 129:3: 277–284.
- Dai L., Zhu J., Zhoy G. et al. Dynamic monitoring of neural tube defects in China during 1996 to 2000. Zhonghua yu Fang Yi Xue Za Zhi 2002; 36: 6: 402–405.
- Pei L.J., Li Z., Li S. et al. Sex distribution of neural tube defects and their birth outcome in high- and low-prevalence areas of China. Zhonghua yu Fang Yi Xue Za Zhi 2003; 37: 5: 338–341.
- Tuncbilek E., Boduroglu K., Alikasifoglu M. Neural tube defects in Turkey: prevalence, distribution and risk factors. Turk J Pediat 1999; 41: 3: 299–305.
- Loncarek R., Mustac E., Frkovic A. et al. Prevalence of anencephaly in the region of Rijeka, Croatia. Eur J Epidemiol 2001; 17: 3: 241–244.
- Nazer J., Lopez-Camelo J., Castilla E. ECLAMC: 30-year study of epidemiological surveillance of neural tube defects in Chile and Latin America. Rev Med Chil 2001; 129: 5: 531–539.
- Vieira A.R. Birth order and neural tube defects: a reappraisal. J Neurol Sci 2004; 217: 1: 65–72.
- Reefhuis J., Honein M.A. Maternal age and non-chromosomal birth defects, Atlanta — 1968-2000: teenager or thirty — something, who is risk? Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 2004; 70: 9: 572–579.
- Hollier L.M., Leveno F.J., Kelly M.A. et al. Maternal age and malformations in singleton births. Obstet Gynecol 2000; 96: 5: 701–706.
- Croen L.A., Shaw G.M. Young maternal age and congenital malformations: a population-based study. Am J Public Health 1995; 85: 5: 710–713.

Поступила 12.11.08