

ПРИНЦИПЫ МОНИТОРИНГА ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ И ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ У ДЕТЕЙ

Д. Ж. Жанатаева, В. В. Мещеряков

Цель – обобщение литературных данных по вопросам мониторинга генетических заболеваний и врожденных пороков развития у детей. **Материал и методы.** Изучены публикации зарубежных и отечественных авторов, обзоры рандомизированных контролируемых исследований из различных источников научных публикаций, включая базы данных PubMed, КиберЛенинка и др. Глубина поиска составила 20 лет. Поиск проводится по ключевым словам: генетические заболевания, мониторинг, дети. **Результаты.** Существует настоятельная необходимость дифференцированного подхода к организации мониторинга при хромосомных, генных заболеваниях и врожденных пороках развития, так как речь идет о повышенной смертности, инвалидизации детей, снижении качества жизни семьи. Имеются особенности популяционной генетики различных видов генетических болезней, пороков развития, что обуславливает обоснованность создания регистров больных с этими заболеваниями.

Ключевые слова: генетические заболевания, мониторинг, дети.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема размера и динамики генетического груза в настоящее время как никогда актуальна, поскольку его размер растет из-за снижения влияния естественного отбора, что может стать причиной развития драматических событий в человеческой популяции в целом. Учитывая возможности современной медицины, ранее не доживавшие до половой зрелости мутантные генотипы в настоящее время уже сами дают потомство со сниженной приспособляемостью. Результатом этого и является рост генетического груза и снижение приспособляемости человеческой популяции в целом [1–2].

Последние десятилетия стали временем, когда каждое новое открытие не только расширяло границы познания, но и служило мощным стимулом последующего прорыва. Новые сведения о роли наследственных факторов в состоянии здоровья привели

к пересмотру и переосмыслению процессов развития человека. Доказано, что генетические факторы определяют основу гомеостаза организма, и, более того, они выступают в роли этиологического и патогенетического фактора в формировании заболевания [2].

Росту генетического груза способствует также появление новых мутагенных факторов в современных условиях обитания человека. Однако учеными получены весьма противоречивые и неоднозначные результаты исследования размеров генетического груза современной популяции. Оценка генетического груза, по сути, представляет собой мониторинг патологического генофонда людей, поскольку позволяет получить данные о частоте и структуре наследственной патологии на популяционном уровне. Эта информация важна также менеджерам здравоохранения для планирования ресурсов при оказании медицинской

MONITORING PRINCIPLES OF GENETIC PATHOLOGY AND CONGENITAL MALFORMATIONS IN CHILDREN

D. Zh. Zhanataeva, V. V. Meshcheryakov

The aim of the study is to summarize the literature data on the monitoring of genetic diseases and congenital malformations in children. **Material and methods.** We studied publications of foreign and domestic authors, reviews of randomized controlled studies from various sources of scientific literature, including platforms PubMed, CyberLeninka, etc. The search depth was 20 years. A literature search was conducted by keywords: genetic diseases, monitoring, children. **Results.** There is an urgent need for a differentiated approach to the organization of monitoring for chromosomal, gene-related diseases and congenital malformations since this is about increased mortality, disability of children, and a decrease in the quality of family life. There are features of the population genetics of various types of genetic diseases, malformations, which determines the validity of creating registers of patients with these diseases.

Keywords: genetic diseases, monitoring, children.

и социальной помощи пациентам с наследственной патологией [3–4].

Эффекты мутагенных факторов, влияющих на генетический груз, получены преимущественно на экспериментальных моделях и не могут быть экстраполированы в прямом отношении к популяции человека, так как не учитываются процессы репарации, аддитивного эффекта, особенности уникального метаболизма веществ в организме, которые не позволяют проверить и учесть все многообразие средовых компонентов. В то же время мутационный процесс у человека может быть охарактеризован: по его интенсивности и динамике (частота возникновения новых мутаций); направленности (соотношение различных типов мутаций); эффектам (летальные, нейтральный и другие); причинным факторам (спонтанный, химический и радиационный) [5–7].

Цель – обобщение литературных данных по вопросам мониторинга генетических заболеваний и врожденных пороков развития у детей.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Изучены публикации зарубежных и отечественных авторов, обзоры рандомизированных контролируемых исследований из различных источников научной литературы, включая базы данных PubMed, КиберЛенинка и др. Глубина поиска составила 20 лет. Литературный поиск проведен по ключевым словам: генетические заболевания, мониторинг, дети.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Мониторинг как методология исследования здоровья.

Мониторинг здоровья как таковой представляет собой иерархически организованную структуру для получения объективной интегральной оценки популяционного здоровья, оперативного проведения динамического анализа и прогнозирования. Все это позволяет также определить приоритетные задачи по модернизации здравоохранения, охране труда в сфере вредных производств, социальной защите лиц с генетической патологией и осуществить их решение путем планирования текущих и долгосрочных мероприятий. Основой мониторинга является компьютеризированная система сбора, обработки и хранения персонализированной медицинской информации о лицах с различной патологией во взаимосвязи с социальными, экологическими и другими показателями [8–9].

Мониторинг широко используется в различных сферах деятельности, уровнях управления и контроля. Существуют различные системы мониторинга, которые постоянно совершенствуются. В настоящее время можно представить следующую группировку мониторинговых систем в области здравоохранения:

1. Мониторинг демографических показателей – рождаемость, смертность, инвалидность, естественный прирост.
2. Социально-гигиенический мониторинг.
3. Медико-экологический мониторинг.
4. Эпидемиологический мониторинг в разрезе различных нозологических групп, который позволяет в сравнительном аспекте получить достоверную информацию о заболеваемости и распространенности различных заболеваний.
5. Популяционный мониторинг генетических процессов, включающий данные отдельных субпопуляций [10].

Сбор и обработка информации по геногеографии наследственных заболеваний осуществляется различными способами. Чаще всего проводятся эпидемиологические исследования отдельных нозологий или их групп. Недостатком такого подхода является отсутствие общего представления о размере груза наследственных заболеваний в разрезе популяции. Для решения этой задачи необходимо суммировать все подобные исследования, чему препятствует отсутствие единого подхода к формированию баз данных. Размер груза наследственных заболеваний возможно определить на основе одноразового сплошного обследования популяции для установления наиболее широкого спектра наследственной патологии. В современных условиях наиболее эффективным инструментом популяционного медико-генетического исследования наследственных болезней является формирование регистра и мониторинг этих заболеваний [7, 10].

Мониторинг моногенных заболеваний у детей.

Прямым методом оценки распространенности мутаций служит сбор информации о доминантных генетических заболеваниях у детей небольших родителей. Специфические генные нарушения, которые четко диагностируются в широкой врачебной практике, можно использовать как индикаторы новых мутаций в популяциях человека. Их называют «сторожевыми фенотипами». Как известно, основными характеристиками для «сторожевых фенотипов» должны быть полная пенетрантность и одинаковая экспрессивность аллеля. В настоящее время имеется возможность рассматривать как «сторожевые фенотипы» 41 моногенное нарушение (36 доминантных и 5 сцепленных с X-хромосомой). Каждый из этих фенотипов встречается редко (некоторые с частотой 1 на 106 новорожденных), но в общей сумме они встречаются, по-видимому, с частотой 1:2000, что составляет 25 % всех новых доминантных мутаций, если исходить из подобных расчетов. По обобщенным данным Научного комитета ООН по действию атомной радиации и Комитета по биологическим эффектам ионизирующих излучений Национальной Академии наук США, около 1 % живорожденных детей имеют аутосомно-доминантно наследуемые болезни [11].

Клинико-генеалогические исследования доминантных и сцепленных с X-хромосомой наследственных заболеваний наглядно доказывают значение спонтанных мутаций в структуре этих болезней, прежде всего – их тяжелых форм. Например, ахондроплазия в 9 из 10 случаев сопряжена с новыми мутациями. При нейрофиброматозе, проявляющемся уже во взрослом периоде в виде опухолей, 3 из 4 случаев заболевания также обусловлены новыми мутациями. Удельный вес новых (спорадических) мутаций при поздно манифестируемых доминантных патологиях, которые практически никак не влияют на планирование потомства, составляет 10–20 %. Суммарное значение новых (спорадических) мутаций в общей структуре доминантно наследуемых болезней точно определить в настоящее время не представляется возможным. Управление заболеваемостью подобными патологиями возможно только при проведении пренатальной генной диагностики. Однако это не влияет на планирование брачных отношений, а отсутствие в анамнезе у родителей наследственной патологии не является прямым показанием для генной диагностики плода [12].

Сporадические мутации при рецессивных и сцепленных с X-хромосомой заболеваниях дополняют примерно 30 % мутантных генов, элиминирующихся из популяции в разрезе каждого поколения. Учитывая новые данные о мутагенезе, в плане профилактики наследственных болезней представлены случаи так называемых задержанных мутаций, которые характеризуются тем, что в одном поколении у здоровых родителей появляются несколько детей с доминантно наследуемыми заболеваниями [13].

Учет «сторожевых фенотипов» позволяет оценивать изменения в уровне спонтанных мутаций во времени при условии точной диагностики наследственных болезней. Например, если некоторый мутаген в среде вызывает постоянное повышение числа мутаций, то это неизбежно должно привести к пропорциональному увеличению частоты спорадических случаев доминантно наследуемых хромосомных болезней. Принимая во внимание то, что каждая форма наследственной болезни («сторожевого фенотипа») редка, репрезентативные для мутационной эпидемиологии данные можно получить из регистров сравнительно больших популяций. Такие болезни проявляются вскоре после рождения, сохраняются в течение всей жизни и требуют серьезной медицинской и социальной помощи [14].

Важное значение для мониторинга имеют результаты массового скрининга новорожденных на наследственные заболевания обмена веществ, которые составляют основную часть так называемых орфанных болезней. Однако в разных странах спектр заболеваний, на которые проводится скрининг, существенно различается. Следует также помнить, что не исключаются случаи поздней манифестации наследственно обусловленных орфанных заболеваний [15].

Мониторинг хромосомных заболеваний в детской популяции. Не менее важным для генетического мониторинга является учет хромосомных аномалий из-за достаточно высокой общей частоты, наибольшей концентрации пациентов с таким видом генетических заболеваний в детской популяции, наличия объективных клинических маркеров хромосомных аномалий уже в раннем детском возрасте и носительства хромосомной мутации у клинически здоровых родителей. Цитогенетическое обследование отобранных групп детей с подозрением на хромосомную патологию после клинической диагностики является весьма практическим подходом к учету основных анеуплоидий в больших группах детей. При этом цитогенетически обследуется только 1–2 % детей. В то же время наиболее частые виды трисомий (по 13-й, 18-й и 21-й хромосоме) являются спорадическими (впервые возникшими, простыми, нетранслокационными) и поэтому не попадают в поле зрения врачей для проведения, например, пренатальной диагностики в условиях отсутствия неблагоприятного наследственного анамнеза родителей. Структура всех хромосомных аномалий в популяции новорожденных детей представлена в 79 % случаев спорадическими мутациями, и только в 21 % – мутациями из предыдущих поколений. Частота новых геномных и хромосомных мутаций составляет 5 случаев на 1 000 рожденных живыми [16–18].

Эпидемиологические исследования хромосомных болезней у детей необходимы не только для научных, но и для практических целей. Знание объективных показателей заболеваемости и распространенности

хромосомных аномалий в детской популяции, в том числе синдрома Дауна, позволяет эффективнее планировать объемные показатели медицинского обеспечения этих пациентов, рассчитывать прямые и непрямые затраты на лечение, профилактику и оказание медико-социальной помощи [19–22]. Трансляция результатов научных разработок в области учета и мониторинга хромосомных заболеваний у детей с возможностью их прогнозирования в практическую медицину имеет важное прикладное значение [23–26].

Распространенность хромосомных аномалий на популяционном уровне составляет около 1 %, однако истинная их частота существенно выше при учете случаев хромосомных факторов при бесплодии, невынашивании беременности, врожденных пороках развития, олигофрении и других видах нарушения развития, когда хромосомные аберрации являются причиной патологического процесса [27].

Наиболее частыми и важными фенотипическими проявлениями поломки генома человека являются: мужская и женская стерильность; самопроизвольные выкидыши (особенно ранние); грубые пороки и аномалии развития у детей; умственная отсталость; многие патологические состояния постнатального периода. Все это должно учитываться как для ранней постнатальной, так и пренатальной диагностики сопряженных с аберрациями всего генома или отдельных хромосом заболеваний. Исследования показали, что общий генетический груз популяции человека за счет геномных и хромосомных аномалий составляет примерно 5–5,5 %, из которых около 1,5 % уже приходится на новорожденных детей. Главным и эффективным методом их ранней диагностики у детей является цитогенетический метод путем анализа кариотипа пациента, а для профилактики – кариотипирование гамет родителей и клеток зародыша.

Цитогенетические методы – основной инструмент диагностики геномных и хромосомных аномалий на разных стадиях онтогенеза человека, что является одной из наиболее важных задач пренатальной диагностики. Антенатальная диагностика хромосомных и геномных аберраций позволяет не только поставить точный диагноз, но и оперативно решить вопрос элиминации плода с аномальным кариотипом. В глобальном смысле целью такого подхода является профилактика хромосомных и геномных заболеваний [3, 28].

Мониторинг врожденных пороков развития у детей. В XX веке проблема врожденных пороков развития из сугубо научной приобрела большую практическую и медико-социальную значимость. Прогресс в медицине резко изменил структуру заболеваемости детей и их смертности. Исследователи приходят к выводу, что основными причинами репродуктивных потерь, перинатальной и ранней неонатальной смертности, а также детской инвалидности являются три группы патологии неонатального периода: недоношенность, асфиксия и врожденные пороки развития.

До сих пор данные статистики о частоте врожденных пороков развития чрезвычайно противоречивы, их частота колеблется от 4,3 до 55 на 100 новорожденных. Так, по данным Российского федерального регистра, у 15 % детей с пороками диагностируются несовместимые с жизнью аномалии, а у 2 % они приводят к ранней неонатальной смертности. По данным экспертных оценок, врожденные пороки развития обнаруживаются у 35,5 % мертворожденных. Более того,

они диагностируются у 25 % умерших в перинатальном периоде детей. В структуре причин перинатальной смертности тяжелые пороки развития составляют 13–16 %, младенческой смертности – 20,4 % (порок развития – основная нозология в структуре посмертного диагноза). При обсуждении частоты врожденных пороков развития в общей популяции исследователи обычно используют данные об их встречаемости только среди новорожденных детей. Следует отметить, что в периоде новорожденности регистрируются лишь грубые аномалии, распознаваемые *add oculis*, – те, не увидеть которые невозможно. В то время как «невидимые» пороки развития различных органов и систем диагностируются у выживших детей лишь спустя месяцы и даже годы, когда бросаются в глаза не сами пороки, а связанные с ними осложнения – нарушения функций тех или иных органов и систем [29–30]. Следует отметить, что врожденные пороки развития сопряжены с такими генетическими заболеваниями, как хромосомные аномалии. Поэтому наличие множественных пороков у одного ребенка является прямым показанием для кариотипирования. При наличии хромосомной патологии пороки развития следует рассматривать как проявление этой патологии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рост заболеваемости наследственной патологией и врожденными пороками развития, значительное социальное бремя этих заболеваний диктуют необходимость совершенствования медицинской помощи на всех ее направлениях – диагностике, лечении и профилактике.

Для оптимизации медицинской помощи наиболее важен эффективный мониторинг генетических заболеваний и пороков развития, основным инструментом для которого является единый регистр этих заболеваний, а не ведение отдельных регистров для различных патологий. Единый регистр всех генетических заболеваний и пороков развития наиболее объективно и полно отражает эпидемиологические данные и позволяет мониторировать все заболевания в их совокупности. Доказательством этому служит разработанный в отделении клинико-генетической диагностики Национального научного центра материнства и детства Корпоративного фонда «University Medical Center» (г. Нур-Султан, Республика Казахстан) регистр, включающий одновременно 4 модуля: хромосомные аномалии, моногенные заболевания, врожденные

пороки развития и результаты пренатальной диагностики. Информационное поле такого регистра обеспечивает наличие единой базы данных всех указанных заболеваний, возможность наиболее точного их прогнозирования и планирования ресурсов здравоохранения, исключает возможность «двойного» учета и позволяет оценить эффективность пренатальной диагностики [31].

Раннее выявление генетических заболеваний и пороков развития основано прежде всего на их пренатальной диагностике, которая является мощным инструментом снижения уровня перинатальных потерь, младенческой и детской смертности, а также инвалидизации детей за счет дородовой элиминации случаев с тяжелыми генными и хромосомными патологиями и некорректируемыми пороками развития. Согласно результатам осуществляющейся в настоящее время в медико-генетических консультациях пренатальной диагностики пороков развития и наследственных заболеваний, это позволяет уменьшить генетический груз на популяционном уровне, то есть является на сегодняшний день наиболее значимым и эффективным методом профилактики этих заболеваний [32–33].

Наиболее эффективный мониторинг обсуждаемой патологии, как показывает опыт работы Национального научного центра материнства и детства (г. Нур-Султан, Казахстан), возможен в организационной структуре службы диагностики, лечения и профилактики наследственных заболеваний и пороков развития, которая функционирует в рамках одной медицинской организации, а именно – регионального или республиканского перинатального центра. В то время как на многих территориях эти службы организационно функционируют разрозненно – являются структурными подразделениями различных медицинских организаций.

Таким образом, актуальным и своевременным является создание и модернизация информационной системы регистрации врожденной и наследственной патологии, которая позволит оценить частоту, спектр и структуру врожденной и наследственной патологии в детской популяции, прогнозировать эти эпидемиологические показатели на последующие годы, планировать и рационально использовать кадровые и материальные ресурсы, определять приоритетные задачи по снижению уровней перинатальной, младенческой смертности и инвалидизации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дурнев А. Д., Середенин С. Б. Мутагены: скрининг и фармакологическая профилактика воздействий. М. : Медицина, 1998. 328 с.
2. Гинтер Е. К., Зинченко Р. А. Наследственные болезни российских популяций // Вестн. ВОГиС. 2006. № 1, Т. 10. С. 106–125.
3. Бочков Н. П., Чеботарев А. Н. Наследственность человека и мутагены внешней среды. М. : Медицина. 1989. 272 с.
4. Демикова Н. С. Мониторинг врожденных пороков развития и его значение в изучении их эпидемиологии // Педиатрия. 2003. № 4. С. 13–14.
5. Jackson J. M., Crider K. S., Olney R. S. Population-based Surveillance for Rare Congenital and

REFERENCES

1. Durnev A. D., Seredenin S. B. Mutageny: skrining i farmakologicheskaiia profilaktika vozdeistvi. Moscow : Meditsina, 1998. 328 p. (In Russian).
2. Ginter E. K., Zinchenko R. A. Hereditary Diseases in Russian Populations // The Herald Vavilov Soc Genet Breed Sci. 2006. No. 1. Vol. 10. P. 106–125. (In Russian).
3. Bochkov N. P., Chebotarev A. N. Nasledstvennost cheloveka i mutageny vneshej sredy. Moscow : Meditsina. 1989. 272 p. (In Russian).
4. Demikova N. S. Monitoring vrozhdennykh porokov razvitiia i ego znachenie v izuchenii ikh epidemiologii // Pediatriia. 2003. No. 4. P. 13–14. (In Russian).
5. Jackson J. M., Crider K. S., Olney R. S. Population-based Surveillance for Rare Congenital and Inherited

- Inherited Disorders: Models and Challenges // *Adv Exp Med Biol.* 2010. Vol. 686. P. 133–150.
6. Крикунова Н. И., Назаренко Л. П., Шапран Н. В. Томский генетический регистр как система наблюдений за динамикой груза наследственной патологии в популяциях Сибири // *Мед. генетика.* 2002. № 3. С. 141–144.
 7. Демикова Н. С., Козлова С. И. Мониторинг врожденных пороков развития // *Вестн. РАМН.* 2010. № 11. С. 29–32.
 8. Кобринский Б. А., Тестер И. Б., Демикова Н. С. Концепция и реализация федеральной компьютерной системы для семей с наследственными заболеваниями // *Мед. техника.* 2010. № 3. С. 37–39.
 9. Новиков П. В. Семиотика наследственных болезней у детей: симптом – синдром – болезнь. М. : Триада-Х, 2009. 432 с.
 10. Германов В. Т. Генетический мониторинг врожденной и наследственной патологии. Луганск : НФВ СТЕК, 2004. 312 с.
 11. Muller R. F, Jong I. D. *Emery's Elements of Medical Genetics.* Churchill Livingston, 2001. P. 225–237.
 12. Czeizel A. E., Intody L., Modell B. What Proportion of Congenital Abnormalities can be Prevented // *BMJ.* 1993. Vol. 306. P. 499–503.
 13. Hook E. B. Timely Monthly Surveillance of Birth Prevalence Rates of Congenital Malformations and Genetic Disorders Ascertained by Registries or Other Systematic Data Bases // *Teratology.* 1990. No. 41, Vol. 2. P. 177–184.
 14. Greenlees R., Neville A., Addor M. C. et al Paper 6: EUROCAT Member Registries: Organization and Activities // *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2011. Vol. 91. Suppl 1. P. S51–S100.
 15. Смertiна Л. П., Колбасин Л. Н. Вопросы диагностики и лечения орфанных заболеваний. Описание клинического случая гликогеноза II типа с поздним началом у взрослого // *Вестник СурГУ. Медицина.* 2019. № 1. С. 34–35.
 16. Källén B., Winberg J. Predictive Value and Completeness of the Registration of Congenital Abnormalities in Three Danish Population-Based Registries // *Scand J Public Health.* January. 2003. Vol. 31. P. 12–16.
 17. Boyd P., Armstrong B., Dolk H., Wellesley D. Congenital Anomaly Surveillance in England: the Ascertainment Deficiencies in the National System // *BMJ.* 2005. No. 1. P. 27–37.
 18. Генетика / под ред. В. И. Иванова. М. : Академкнига, 2006. 638 с.
 19. Кобринский Б. А., Демикова Н. С. Пятилетний опыт работы по мониторингу врожденных пороков развития в России // Современные технологии в педиатрии и детской хирургии : материалы III конгресса 20–22 октября. М., 2004. С. 377–378.
 20. Klinberg M. A., Papier C. M., Jacob H. Birth Defects Monitoring // *Am J Indust Medicine.* 1983. Vol. 4. P. 309–328.
 21. Mosquera C., Moro C., Badia J. L. S. Registry of Congenital Defects in Asturias (Spain) // *Eur J Epidemiol.* 1991. No. 7. Vol. 6. P. 723–724.
 22. Dutton S. J., Owens J. R., Harris F. Ascertainment of Congenital Malformations: a Comparative Study of Two Systems // *J Epidemiol and Community Health.* 1991. No. 45. Vol. 4. P. 294–298.
 - Disorders: Models and Challenges // *Adv Exp Med Biol.* 2010. Vol. 686. P. 133–150.
 6. Krikunova N. I., Nazarenko L. P., Shapran N. V. Tomskii geneticheskii registr kak sistema nabliudeniia za dinamikoi gruza nasledstvennoi patologii v populatsiakh Sibiri // *Med. genetika.* 2002. No. 3. P. 141–144. (In Russian).
 7. Demikova N. S., Kozlova S. I. Monitoring vrozhdennykh porokov razvitiia // *Vestnik RAMN.* 2010. No. 11. P. 29–32. (In Russian).
 8. Kibrinskii B. A., Tester I. B., Demikova N. S. Kontseptsii i realizatsii federalnoi kompiuternoi sistemy dlja semei s nasledstvennymi zabolevaniiami. // *Med. tekhnika.* 2010. No. 3. P. 37–39. (In Russian).
 9. Novikov P. V. Semiotika nasledstvennykh boleznei u detei: symptom – sindrom – bolezn. Moscow : Triada-Kh, 2009. 432 p. (In Russian).
 10. Germanov V. T. Geneticheskii monitoring vrozhdennoi i nasledstvennoi patologii. Lugansk : NFG STEK, 2004. 312 p. (In Russian).
 11. Muller R. F, Jong I. D. *Emery's Elements of Medical Genetics.* Churchill Livingston, 2001. P. 225–237.
 12. Czeizel A. E., Intody L., Modell B. What Proportion of Congenital Abnormalities can be Prevented // *BMJ.* 1993. Vol. 306. P. 499–503.
 13. Hook E. B. Timely Monthly Surveillance of Birth Prevalence Rates of Congenital Malformations and Genetic Disorders Ascertained by Registries or Other Systematic Data Bases // *Teratology.* 1990. No. 41, Vol. 2. P. 177–184.
 14. Greenlees R., Neville A., Addor M. C. et al Paper 6: EUROCAT Member Registries: Organization and Activities // *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2011. Vol. 91. Suppl 1. P. S51–S100.
 15. Smertina L. P., Kolbasin L. N. Issues of Diagnosis and Treatment of Orphan Diseases. Clinical Case of Late-Onset Glycogenosis Type II in an Adult // *Vestnik SurGU. Medicina.* 2019. No. 1. P. 34–35. (In Russian).
 16. Källén B., Winberg J. Predictive Value and Completeness of the Registration of Congenital Abnormalities in Three Danish Population-Based Registries // *Scand J Public Health.* January. 2003. Vol. 31. P. 12–16.
 17. Boyd P., Armstrong B., Dolk H., Wellesley D. Congenital Anomaly Surveillance in England: the Ascertainment Deficiencies in the National System // *BMJ.* 2005. No. 1. P. 27–37.
 18. Genetika / ed. V. I. Ivanova. Moscow : Akademkniga, 2006. 638 p. (In Russian).
 19. Kibrinskii B. A., Demikova N. S. Piatiletii opyt raboty po monitoringu vrozhdennykh porokov razvitiia v Rossii // Sovremennye tekhnologii v pediatrii i detskoj khirurgii : III Congress Proceedings, Oktober 20–22. Moscow, 2004. P. 377–378. (In Russian).
 20. Klinberg M. A., Papier C. M., Jacob H. Birth Defects Monitoring // *Am J Indust Medicine.* 1983. Vol. 4. P. 309–328.
 21. Mosquera C., Moro C., Badia J. L. S. Registry of Congenital Defects in Asturias (Spain) // *Eur J Epidemiol.* 1991. No. 7. Vol. 6. P. 723–724.
 22. Dutton S. J., Owens J. R., Harris F. Ascertainment of Congenital Malformations: a Comparative Study of Two Systems // *J Epidemiol and Community Health.* 1991. No. 45. Vol. 4. P. 294–298.
 23. Laziuk G. I. *Teratologija cheloveka.* Moscow : Meditsina, 1999. 479 p. (In Russian).

23. Лазюк Г. И. Тератология человека. М. : Медицина, 1999. 479 с.
24. Антонов О. В. Клинико-эпидемиологическое изучение врожденных пороков развития у детей в Омске // Педиатрия. 2006. № 5. С. 108–110.
25. Айламазян Э. К., Баранов В. С. Пренатальная диагностика наследственных и врожденных болезней. М. : МедПресс-информ, 2006. 416 с.
26. Boyd P. A., Tonks A. M., Rankin J., Rounding C., Wellesley D., Draper E. S. Monitoring the Prenatal Detection of Structural Fetal Congenital Anomalies in England and Wales: Register-Based Study // J Med Screen. 2011. No. 18 (1). P. 2–7.
27. Баранов В. С., Кузнецова Т. В. Цитогенетика эмбрионального развития человека: научно-практические аспекты. СПб : Изд-во Н-Л, 2007. 640 с.
28. Гасников В. К., Обухова Л. Н., Хоченкова Н. Н. Разработка специализированных медицинских регистров на региональном уровне // Информатизация процессов управления в региональном здравоохранении. Ижевск, 2004. С. 100–103.
29. Веселков А. В., Коробко А. А., Серебренников А. В. Опыт эксплуатации информационной системы «Регистр СД» // Информационно-аналитические системы и технологии в здравоохранении и ОМС: материалы Всерос. науч.-практич. конф. 14–17 сентября 2002 г. Красноярск : КМИАЦ, 2002. С. 295–300.
30. Баращев Ю. И., Бахарев В. А. Эмбриофетопатии. Диагностика и профилактика аномалий центральной нервной системы и скелета. М. : Триада-Х, 2010. 480 с.
31. Абыльдинова Г. Ж., Жанатаева Д. Ж., Нагимтаева А. А. Распространенность генетической патологии в популяции Казахстана по данным информационно-аналитической системы «Umit» // Клиническая медицина Казахстана. 2017. № 3. С. 51–54.
32. Сбитнева В. Н., Седашкина О. А., Вялкова А. А., Жукова Е. Г. Десятилетний мониторинг врожденных пороков развития в Оренбургской области // Мед. генетика. 2010. № 5. С. 161.
33. Панкова Е. Е., Матулевич С. А. Результаты десятилетнего мониторинга врожденных пороков развития в Краснодарском крае // Современные технологии в педиатрии и детской хирургии : материалы VIII конгресса 20–22 октября. М., 2009. С. 86–87.
24. Antonov O. V. Kliniko-epidemiologicheskoe izuchenie vrozhdennykh porokov razvitiia u detei v Omske // Pediatriia. 2006. No. 5. P. 108–110. (In Russian).
25. Ailamazian E. K., Baranov V. S. Prenatalnaia diagnostika nasledstvennykh i vrozhdennykh boleznei. Moscow : MedPress-inform, 2006. 416 p. (In Russian).
26. Boyd P. A., Tonks A. M., Rankin J., Rounding C., Wellesley D., Draper E. S. Monitoring the Prenatal Detection of Structural Fetal Congenital Anomalies in England and Wales: Register-Based Study // J Med Screen. 2011. No. 18 (1). P. 2–7.
27. Baranov V. S., Kuznetsova T. V. Tsitogenetika embrionalnogo razvitiia cheloveka: Nauchno-prakticheskie aspekty. Saint-Petersburg : Izdatelstvo N-L, 2007. 640 p. (In Russian).
28. Gasnikov V. K., Obukhova L. N., Khochenkova N. N. Razrabotka spetsializirovannykh meditsinskikh registrov na regionalnom urovne // Informatizatsiia protsessov upravlenii v regionalnom zdravookhranenii. Izhevsk, 2004. P. 100–103. (In Russian).
29. Veselkov A. V., Korobko A. A., Serebrennikov A. V. Opyt ekspluatatsii informatsionnoi sistemy "Registr SD" // Informatsionno-analiticheskie sistemy i tekhnologii v zdravookhranenii i OMS : Proceedings of the All-Russian Conference. September 14–17, 2002. Krasnoyarsk : KMIATs, 2002. P. 295–300. (In Russian).
30. Barashnev Iu. I., Bakharev V. A. Embriofetopatii. Diagnostika i profilaktika anomalii tsentralnoi nervnoi sistemy i skeleta. Moscow : Triada-Kh, 2010. 480 p. (In Russian).
31. Abildinova G., Zhanatayeva D., Nagymtayeva A. Genetic cargo in the population of Kazakhstan according to the information-analytical system "Umit" // Journal of Clinical Medicine of Kazakhstan. 2017. No. 3. P. 51–54. (In Russian).
32. Sbitneva V. N., Sedashkina O. A., Vialkova A. A., Zhukova E. G. Desiatiletii monitoring vrozhdennykh porokov razvitiia v Orenburgskoi oblasti // Med. genetika. 2010. No. 5. P. 161. (In Russian).
33. Pankova E. E., Matulevich S. A. Rezul'taty desiatilet'nego monitoringa vrozhdennykh porokov razvitiia v Krasnodarskom krae // Sovremennye tekhnologii v pediatrii i detskoj khirurgii : VIII Congress Proceedings. Oktober 20–22. Moscow, 2009. P. 86–87. (In Russian).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Жанатаева Дина Жумагазыевна – врач-генетик отделения клинико-генетической диагностики, Корпоративный фонд «University Medical Center», Национальный научный центр материнства и детства, г. Нур-Султан, Республика Казахстан; аспирант кафедры детских болезней, Сургутский государственный университет; e-mail: missdina7@mail.ru.

Мещеряков Виталий Витальевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детских болезней, Медицинский институт, Сургутский государственный университет; e-mail: maryvitaly@yandex.ru.

ABOUT THE AUTHORS

Dina Zh. Zhanataeva – Geneticist, Clinical Genetic Testing Department, University Medical Center Corporate Foundation Office, National Research Center for Maternity and Childhood, Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan; Postgraduate, Department of Children Diseases, Surgut State University; e-mail: missdina7@mail.ru.

Vitaly V. Meshcheryakov – Doctor of Science (Medicine), Professor, Head, Department of Children Diseases, Medical Institute, Surgut State University; e-mail: maryvitaly@yandex.ru.