

УДК 618.33-007(470.2)

ПОПУЛЯЦИОННЫЕ МЕДИЦИНСКИЕ РЕГИСТРЫ РОДОВ КАК ИНСТРУМЕНТ МОНИТОРИНГА РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ И ИЗУЧЕНИЯ ИХ ФАКТОРОВ РИСКА

© 2017 г. ^{1,2}В. А. Постоев, ^{1,3}А. М. Гржибовский, ²Й. О. Одланд¹Северный государственный медицинский университет, г. Архангельск²Арктический университет Норвегии, г. Тромсе, Норвегия³Национальный институт общественного здоровья, г. Осло, Норвегия

Медицинские регистры родов являются ценным источником информации о врожденных дефектах и широко используются для целей мониторинга и контроля. В России в настоящее время медицинские популяционные регистры родов были созданы только в Мурманской и Архангельской областях. В Кольском и Мурманском областном регистрах родов собраны данные об исходах беременности с 1973 года, что позволяет изучать изменение частот врожденных пороков в течение сорокалетнего периода, включающего период социально-экономических преобразований и изменений в медицинской практике, связанных в первую очередь с внедрением методов пренатальной диагностики. Целью настоящего исследования явилась демонстрация на примере обзора ранее проведенных исследований возможностей медицинских регистров родов, созданных в Мурманской области. Благодаря популяционному охвату и проспективному сбору данных как об исходах, так и о большом числе перинатальных воздействий, медицинские регистры родов в Мурманской области могут использоваться как для мониторинга и контроля распространенности врожденных пороков, так и для эпидемиологических исследований с целью выявления перинатальных факторов риска врожденных аномалий.

Ключевые слова: медицинские регистры родов, врожденные пороки, распространенность, Мурманский областной регистр родов, Кольский регистр родов

POPULATION-BASED MEDICAL BIRTH REGISTRIES AS TOOLS FOR BIRTH DEFECTS SURVEILLANCE AND INVESTIGATION OF THEIR RISK FACTORS

^{1,2}V. A. Postoev, ^{1,3}A. M. Grjibovski, ²J. Ø. Odland¹Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia²UiT – The Arctic University of Norway, Tromsø, Norway³Norwegian Institute of Public Health, Oslo, Norway

It is known that medical birth registries are valuable sources of information on birth defects. They are widely used for their monitoring and control. Currently, the medical birth registries which are established in Murmansk County allow to study the birth prevalence of birth defects and trends in prevalence since 1973, including the period of socio-economic transformations and changes in medical practice caused by introduction of prenatal screening. The aim of this study was to demonstrate the effectiveness of using existing medical birth registries in Murmansk County for the surveillance of birth defects and detecting their risk factors. We found, that medical birth registries in Murmansk County can be successfully used for monitoring and control of the prevalence of birth defects as well as for epidemiological investigations because of full coverage of population and prospective collection of data on both an outcome and a prenatal condition.

Keywords: medical birth registry, congenital malformations, prevalence, the Murmansk County Birth registry, the Kola Birth registry

Библиографическая ссылка:

Постоев В. А., Гржибовский А. М., Одланд Й. О. Популяционные медицинские регистры родов как инструмент мониторинга распространенности врожденных пороков развития и изучения их факторов риска // Экология человека. 2017. № 1. С. 52–62.

Postoev V. A., Grjibovski A. M., Odland J. Ø. Population-based Medical Birth Registries as Tools for Birth Defects Surveillance and Investigation of Their Risk Factors. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2017, 1, pp. 52-62.

Медицинские регистры родов: история создания, использование в наши дни, достоинства и ограничения

Медицинские регистры создаются для контроля за распространенностью отдельных заболеваний и состояний, проведения эпидемиологических исследований; планирования медицинского обслуживания населения и управления им. Одним из видов таких регистров являются медицинские регистры родов (МРР). Изучение собранных в них данных позволяет проводить мониторинг частоты неблагоприятных ис-

ходов беременности, изучать причины их возникновения, планировать организацию медицинской помощи женщинам и детям. Кроме того, сопоставление данных МРР с другими медицинскими регистрами и рутинной медицинской документацией позволяет изучать отдаленные последствия перинатальных состояний, таких как врожденные пороки развития (ВПР), преждевременные роды и интранатальные осложнения.

Первые МРР начали создаваться в 1960-х годах после трагических последствий применения талидомида, и первый МРР в Европе, охватывающий всю страну,

был основан в Норвегии в 1967 году. Первоначально данные для регистра собирались путем обработки всех медицинских свидетельств о рождении [27], а основной целью такой регистрации исходов беременности было эпидемиологическое наблюдение за ВПР, диагностированными при рождении, и другими перинатальными состояниями [27]. Схожие программы регистрации родов были внедрены в Южной Америке и Атланте (США) в том же году [27].

В первые годы после создания Норвежский МРР не был регистром как самостоятельным учреждением, а представлял собой исключительно базу данных медицинских свидетельств о рождении. Однако его статус постепенно изменялся, и сейчас регистр является организацией, осуществляющей непрерывную регистрацию исходов беременности (начиная с 1999 г. также и прерываний беременности) для мониторинга врожденных дефектов и других перинатальных состояний, а также оценки качества медицинского обслуживания, связанного с родовспоможением; и предоставления данных для популяционных эпидемиологических исследований в сфере здоровья [27]. В настоящее время МРР Норвегии регулируется Актом о Медицинских регистрах (2001) и содержит информацию обо всех исходах беременности со сроком гестации более 12 недель. На 01.01.2016 года в нем было зарегистрировано 2 817 468 исходов беременности [47], что помимо постоянного эпидемиологического наблюдения обеспечивает огромный исследовательский потенциал.

Кроме Норвегии есть и другие страны, в которых созданы регистры родов, охватывающие все страну (Дания, Финляндия, Швеция, Исландия, Эстония), но они были созданы позже. Самым большим из них на сегодняшний день является Шведский регистр родов с ежегодным количеством рождений более 100 000 [31]. Из стран постсоветского пространства подобный регистр был создан только в Эстонии в 1994 году. Он содержит данные о 327 904 исходах беременности [34]. Вместе с Эстонским регистром прерываний беременности, также основанным в 1994 году, он позволяет выполнять эпидемиологические исследования и предоставляет статистическую информацию для официальных органов здравоохранения страны [29].

Систематическая проверка и оценка качества сбора данных в регистрах является ключевым моментом для регистров как источников данных для мониторинга и эпидемиологических исследований [44]. Общее покрытие регистра и доля недостающих данных – наиболее важные показатели качества регистра. В целом скандинавские регистры сообщают о 0,1–0,6 % недостающих данных о сроке гестации и о 0,02–0,2 % недостающих данных о массе тела при рождении (2011) [31]. Доля недостающих данных об экстрагенитальной патологии матери, патологии новорожденного и об осложнениях беременности в регистрах варьирует. Так, Шведский МРР сообщает о 9 % недостающих данных о курении матери во время беременности, 15–25 % – об индексе массы

тела матери до беременности. Кроме того, данные 0,5–3,0 % новорожденных, рожденных в 2003 году, были полностью утрачены и не учтены в Шведском регистре из-за потерянных отчетов из клиник [46].

Интересно, что изучение полноты регистрации и достоверности данных регистра сами по себе могут являться объектами исследования. Так, исследователями из Норвегии была оценена полнота регистрации как ВПР [30, 33], так и экстрагенитальной патологии у матери [21]. Они подтвердили достаточную для эпидемиологических исследований полноту регистрации синдрома Дауна [33], врожденного незаращения верхней губы и нёба [30], а также для диабета 1 типа и ревматических заболеваний у матери [21] в норвежском МРР. В то же время регистрация изолированного незаращения нёба среди новорожденных [30], а также астмы, эпилепсии и сахарного диабета 2 типа среди матерей [21] была расценена как неполная.

Международные системы мониторинга врожденных пороков

При изучении редких заболеваний, к которым можно отнести и ВПР, очень важно наличие большого количества наблюдений. В связи с этим региональные регистры родов или регистры ВПР недостаточно информативны. В 1974 году в Хельсинки при участии более 30 региональных регистров была создана Международная система контроля и изучения врожденных пороков (ICBDSR) [26]. Целью этой организации состояла не в том, чтобы объединить все региональные регистры в одну базу данных, а в том, чтобы систематизировать сбор данных локальными реестрами и при необходимости обмениваться собранными данными для получения максимального числа наблюдений.

В том же году Комитет Европейского экономического сообщества по медицинским исследованиям и здравоохранению организовал рабочую группу по усовершенствованию методологии популяционных исследований [23]. Данная группа разработала план действий по унификации регистрации ВПР внутри Европейского союза и в 1979 году была реорганизована в Европейскую сеть регистров для эпидемиологического наблюдения за врожденными аномалиями (EUROCAT) [23]. Основной целью проекта EUROCAT стала интеграция региональных регистров по всей Европе в объединенную базу данных в соответствии со стандартными определениями, диагнозом и терминологией с целью контроля за распространенностью ВПР в Европе и изучения региональных различий. Стандартные процедуры EUROCAT включают: стандартные данные о новорожденном, диагнозе, родителей; единую систему кодирования собранной информации; стандартную компьютерную программу ввода данных и проверки надежности данных.

В настоящее время EUROCAT охватывает почти треть всех новорожденных в Европейском союзе [20] и собирает данные о более чем 80 нозологических формах ВПР [22]. ICBDSR, в свою очередь, в ежегодных докладах представляет данные о распростра-

ненности 35 самых серьезных и рано диагностируемых формах ВПР [26].

Среди членов указанных международных организаций есть и регистры родов. Так, Норвежский МРР является членом как ICBDSR, так и EUROCAT. Шведский МРР совместно со Шведским регистром врожденных аномалий также являются членами ICBDSR [26].

Система регистрации и мониторинга врожденных пороков развития в России, ее преимущества и ограничения

Существующая в России система мониторинга ВПР, определенная приказами Министерства здравоохранения № 162 от 25.05.1997 «О создании Федеральной системы эпидемиологического мониторинга врожденных пороков развития» и № 268 от 10.09.1998 «О мониторинге врожденных пороков развития у детей», несколько отличается от международных регистров. Обязательному мониторингу подлежат 21 нозологическая форма ВПР и множественные пороки развития, а сбор данных организован региональными организациями. Можно отметить, что по регистрации ограниченного спектра пороков национальная система сходна с ICBDSR, однако количество форм ВПР, подлежащих учету, значительно меньше (21 против 35), и сбор данных о перинатальных воздействиях ограничен.

Среди региональных организаций, занимающихся мониторингом, только один областной регистр ВПР в России является членом ICBDSR с 2001 года. Он предоставлял данные о распространенности ВПР в Московской области до 2009 года [26].

Федеральный мониторинг ограниченного числа форм ВПР имеет ряд преимуществ и недостатков. Основным преимуществом является длительный период наблюдения, во время которого могут собираться данные о диагностированных ВПР: благодаря тому, что регистрация ВПР не ограничивается перинатальным периодом, достигается достаточно полный учет обязательных для мониторинга врожденных аномалий. Мы полагаем, что сопоставимость данных российского федерального мониторинга и данных международных систем по ВПР, подлежащих обязательной регистрации, достаточно полная благодаря сравнительно хорошей визуализации данной группы дефектов.

В то же время сопоставимость российских данных об общей распространенности всех ВПР и данных международных регистрационных систем, на наш взгляд, сомнительна в связи с отсутствием национальных рекомендаций по сбору данных и списка малых аномалий развития, которые не должны включаться в расчет в качестве числителя. Следовательно, есть возможности как для гипердиагностики и переоценки распространенности, так и для миссклассификации дефектов между группами. Кроме того, данные по перинатальным факторам риска, как правило, собираются только по ВПР, обязательным для мониторинга, которые составляют небольшую часть всех

выявленных ВПР, и объем собираемых данных по каждому случаю ВПР ограничен лишь несколькими переменными (возраст и адрес матери, порядковый номер родов, пол и масса тела ребенка). Так, по данным Бузинова Р. В. и соавт. [3], за 2002 год карты расследования случая ВПР были заполнены на территории Архангельской области на 43 случая, тогда как всего было диагностировано 3 823 ВПР.

Следствием указанных ограничений национальной системы мониторинга ВПР, описанных нами, является значительная вариабельность распространенности ВПР в России, которая едва ли может быть объяснена естественными причинами. Так, общая распространенность всех ВПР в России варьирует от 9,0/1 000 в Ставропольском крае до 50,9/1 000 в Северной Осетии – Алании при среднем общероссийском показателе, равном 23,0/1 000 в 2007–2012 годах [4]. Для сравнения, EUROCAT сообщает о самой высокой общей распространенности в Венгрии (40,7/1 000) и самой низкой – в Португалии (11,0/1 000) в том же году [22], таким образом, вариабельность в данном случае не превышает 400 %. При этом межстрановые различия могут быть объяснены различным возрастным периодом регистрации ВПР и различной политикой в сфере пренатальной диагностики, в то время как такие различия не могут быть причиной вариабельности распространенности ВПР в субъектах федерации России. Сбор данных об ограниченном числе пороков, значительно меньшем, чем в международных регистрах, ведет также и к ограничению возможности поиска новых тератогенов в связи с небольшим числом наблюдений.

Эпидемиологические исследования врожденных пороков в России и источники данных для таких исследований

Исторически первые популяционные исследования ВПР в России были проведены в 1970-х годах. Так, в исследовании, проведенном в Западной Сибири в 1971 году, распространенность составила 12,4 на 1 000 [11]. В Белорусской ССР в 1984 году распространенность ВПР была уже 27,2 на 1 000 [10], а в Армянской ССР только 7,0 на 1 000 [5]. Данные исследований, анализировавших временные тренды в распространенности ВПР, также противоречивы: распространенность ВПР варьировала от 13,9 до 30,2 на 1 000 новорожденных в Томске в 1979–1992 годах [8], в то же время в Республике Тыва исследователи не выявили значимых различий при сравнении периодов 1984–1994 и 1999–2003 годов [11].

Учитывая актуальность проблемы ВПР, в последние десятилетия в России было проведено достаточно много описательных исследований, изучавших распространенность и структуру патологии. Источниками данных для такого рода исследований чаще всего являлись региональные регистры ВПР, первичные медицинские документы, такие как карта развития ребенка, или отчетная документация (сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у больных, проживающих в районе обслуживания лечебного

учреждения). Интересно, что распространенность ВПР по данным таких исследований также сильно варьирует как географически, так и во времени. Наименьшая распространенность была зафиксирована в Воронеже (1999–2004) и Ростовской области (2000–2002): 15,3/1 000 [1, 4], а также в Республике Башкортостан (2007–2012): 18,0/1 000 [2], тогда как в Московской области (2000–2005) и Республике Северная Осетия – Алания (2009) она составила 33,9/1 000 [6] и 43,6/1 000 соответственно [9]. Интересным представляется и тот факт, что выраженная варибельность распространенности определяется даже внутри одного региона Российской Федерации: так, по данным Колесниковой Л. И. с соавт. [7], в Иркутской области в 2000–2007 годах показатель распространенности варьировал от 8,02 на 1 000 в Усть-Удинском районе до 54,9 на 1 000 в Шелеховском. Ряд исследователей ставили своей целью международные сравнения распространенности отдельных форм ВПР в одном географическом регионе: так, исследования, проведенные в Архангельской области в 1995–2004 годах на базе регионального регистра ВПР, продемонстрировали высокую (2,1 на 1 000 новорожденных) по сравнению с Норвегией частоту пороков нервной трубки [38] и сопоставимую частоту пороков передней брюшной стенки (0,5 на 1 000 новорожденных) [37].

Использование МРР может являться ценным способом мониторинга ВПР. Популяционный характер регистров, проспективный сбор данных как о воздействиях во время беременности, так и о патологии новорожденного, выявленной в перинатальном периоде, делает их незаменимыми в поиске новых тератогенов. С учетом этого представляется возможным использование МРР как в качестве самостоятельного инструмента мониторинга, так и в совокупности с имеющейся системой регистрации ВПР.

В данной работе мы хотели на основе обзора проведенных ранее исследований продемонстрировать использование данных регистров родов, существующих в Мурманской области, для целей мониторинга распространенности ВПР, анализа изменения распространенности с течением времени и изучения их факторов риска.

Медицинские регистры родов в России и их использование при проведении эпидемиологических исследований

Кольский (Мончегорский) регистр родов

История регистров родов в России берет свое начало в 1995 году с исследования эффекта профессиональной экспозиции никеля на неблагоприятные исходы беременности среди женщин, работавших на горно-металлургических комбинатах в Никеле, Заполярном и Мончегорске (все расположены в Мурманской области) [36], когда впервые в России были собраны данные обо всех беременностях и их исходах на территории указанных населенных пунктов. Позднее сбор данных выполнялся только в Мончегорске как самом населенном городе, где в

1997 году и был создан Кольский (Мончегорский) регистр родов (КРР) [48]. Информация о каждом новорожденном со сроком гестации более 28 недель была ретроспективно (начиная с 1973 г.) собрана из историй родов и госпитальных журналов и введена в компьютеризированную базу данных. Начиная с 1997 года сбор данных продолжался уже проспективно с участием персонала Мончегорской городской больницы. Кроме того, внутриспитальные спонтанные аборт до 28 недели беременности также были зарегистрированы [48]. Таким образом, за период с 1973 по 2005 год было зарегистрировано 26 841 исходов беременности в Мончегорске.

База данных регистра содержит информацию о родителях (возраст, место жительства, национальность, заболевания матери до беременности), информацию о предыдущих беременностях и их исходах, информацию о настоящей беременности (заболевания матери во время беременности, осложнения беременности, результаты пренатального скрининга, вредные привычки матери и другие внешние воздействия во время беременности, в т. ч. и профессиональные вредности), информацию о родах (гестационный срок, предлежание, тип родов, осложнения) и информацию о новорожденном (статус при рождении, результат по шкале Апгар, антропометрические данные, состояния и заболевания, выявленные в перинатальном периоде, в т. ч. и диагностированные ВПР).

В целом качество сбора данных, соответствие их данным первичной документации и содержание базы данных регистра были оценены как достаточные для целей проведения эпидемиологических исследований [48].

Мурманский областной регистр родов

В связи с тем, что ежегодное число родов в Мончегорске было относительно небольшим по сравнению с Мурманской областью в целом (приблизительно 7 %), данных Кольского регистра было недостаточно, чтобы исследовать редкие исходы беременности. В соответствии с распоряжением Правительства Мурманской области в 2005 году был основан Мурманский областной регистр родов (МОРР) как совместный проект между Мурманским областным комитетом по здравоохранению и Университетом города Тромсе (Норвегия). Обязательная проспективная регистрация всех рождений в области началась 1 января 2006 года [14].

Данные о беременностях и родах собирались в 15 акушерских отделениях городских и районных больниц области из следующих четырех источников: амбулаторные карты, акушерские журналы, истории родов и истории развития новорожденного, а также интервью с матерью. На основании этих документов заполнялась регистрационная форма об исходе беременности, которая была создана по образцу Норвежского МРР, однако с более подробной информацией о профессиональных вредностях.

В первый год (2006) функционирования регистра информация о 8 401 родах и 8 468 новорожденных

была внесена в базу данных, что составило 99 % всех родов в Мурманской области [15]. К 2011 году регистр содержал данные о 52 тысячах исходов беременности в области. К сожалению, прекращение иностранного финансирования в 2012 году привело к закрытию регистра и остановке сбора данных.

База данных МОПР, как и КРР, включает информацию о родителях (возраст, место жительства и род занятий); информацию о здоровье матери и образе жизни (курение до и во время беременности, употребление алкоголя или медикаментов во время беременности, хронические заболевания матери до беременности); информацию о предыдущих беременностях и их исходах, осложнениях данной беременности; результаты пренатального скрининга; информацию о родах и их осложнениях; новорожденном (статус, шкала Апгар, антропометрические данные, заболевания новорожденного в перинатальном периоде включая ВПР). В отличие от КРР, данные о беременности были дополнены информацией о приеме фолиевой кислоты и мультивитаминов до и во время беременности. Полная форма для регистрации исхода беременности была представлена ранее [14].

По сравнению со скандинавскими регистрами регистры родов, созданные в Мурманской области, имеют некоторые отличия, которые могут повлиять на сопоставимость данных. Аборты по медицинским показаниям (в т. ч. в связи с пренатально диагностированными ВПР), а также спонтанные аборты до 22 недель беременности (до 28 в КРР) не были включены в базу данных. Кроме того, отсутствие личного идентификационного номера осложняет сопоставление данных с другими базами данных (например, с региональными регистрами ВПР), однако оно все-таки возможно по дате рождения матери и/или ребенка.

Информация о врожденных пороках развития и перинатальных факторах, собираемая медицинскими регистрами родов в России

Информация о врожденных пороках в Кольском и Мурманском областном регистрах родов

Информация о ВПР, внесенная в регистры, включает данные о наличии ВПР (закодированные как «Да», «Нет» или отсутствие информации в КРР и «0» или «1» в МОПР) и перечисление диагнозов. В регистры внесены все диагнозы ВПР, зарегистрированные в период пребывания в учреждении родовспоможения. В КРР включены как клинический диагноз, так и его кодировка по МКБ-10, в то время как МОПР включает только коды по МКБ-10. Число новорожденных с отсутствующей или неверной информацией о наличии ВПР составило 56 в КРР и 99 в МОПР (0,2 % от всего числа зарегистрированных исходов беременности). Большинство случаев с неверной информацией являлось примерами мисклассификаций по диагнозу: так, диагнозы, закодированные кодами К 42.0 (физиологическая пупочная грыжа) и N 47.0 (фимоз), не относящиеся к ВПР согласно МКБ-10, были зарегистрированы как врожденные дефекты в КРР.

Информация о факторах до и во время беременности

Вся информация о родителях, беременности и родах, собранная в обоих регистрах, разделена на несколько блоков: профессиональный статус и вредности, история предыдущих беременностей, образ жизни матери и вредные привычки, хронические заболевания матери до беременности, заболевания во время текущей беременности и осложнения беременности. С некоторыми различиями в названии полей анкеты в целом собираемая информация была похожа в КРР и МОПР, кроме того, во всех случаях заболеваний диагнозы подтверждались кодами по МКБ. Однако некоторые различия между КРР и МОПР все-таки присутствуют: так, в связи с тем, что КРР был создан для оценки влияния профессиональных факторов на репродуктивное здоровье, в этом регистре имеется дополнительное поле для информации о воздействии органических растворителей во время беременности. В то же время КРР содержит информацию только о курении во время беременности, а в МОПР эта информация разделена на четыре поля и включает информацию о курении до беременности и числе сигарет, выкуриваемых в день. Кроме того, в КРР отсутствует информация о приеме фолиевой кислоты и поливитаминов, в то время как МОПР содержит информацию о приеме фолиевой кислоты и использовании витаминов до и во время беременности.

Информация о результатах пренатального скрининга была включена в оба регистра и содержала гестационный срок на момент проведения обследования и его результаты с кодами по МКБ-10. При этом в КРР внесены сроки проведения всех исследований, а МОПР содержит дату первого ультразвукового исследования и диагнозы, установленные на всех исследованиях.

Опыт использования регистров родов в Мурманской области для изучения распространенности врожденных пороков развития и факторов риска

Анализ распространенности врожденных пороков

Исследование, основанное на данных КРР и МОПР, выявило, что общая распространенность ВПР при рождении в период 1973–2011 годов в Мончегорске была выше по сравнению с данными EUROCAT [41]. Однако малые аномалии развития составили значительную часть дефектов, и следовательно, после их исключения распространенность стала сопоставимой, но все еще была выше в период с 2003 по 2011 год.

Сравнение полученных результатов с данными соседних стран региона, которые также используют регистры родов для мониторинга ВПР, показало, что распространенность ВПР в Норвегии в 1967–2013 годах была сопоставима (33,4 на 1 000 новорожденных, исключая прерывания беременности) [35], тогда как распространенность ВПР в Швеции в 1992–2012 (31,4 на 1 000 новорожденных) была ниже, чем в Мончегорске для сопоставимого периода

наблюдения, несмотря на различие в политике пренатального скрининга [45].

Исследования, изучающие отдельные формы ВПР, показали, что распространенность врожденных пороков сердца (ВПС) в Мончегорске варьировала от 1,7/1 000 до 4,0/1 000 в 1973–2008 годах и в целом составила 3,0 на 1 000 новорожденных. При этом распространенность среди мертворожденных была в 20 раз выше [42] по сравнению с рожденными живыми. Распространенность наиболее часто встречающейся группы аномалий — пороков костно-мышечной системы в Мончегорске была 13,3 на 1 000 новорожденных в 1973–2005 годах [50] и 10,6 на 1 000 в 2003–2011-х [41]. При этом более половины всех зарегистрированных аномалий могли быть расценены как малые по методике EUROCAT, и следовательно, они не учитываются EUROCAT при определении распространенности [41]. Распространенность аномалий половых органов была также оценена дважды: за период 1973–2005 годов она составила 4,5 на 1 000 новорожденных [48], а за период 2003–2011 — 3,9 на 1 000 новорожденных [41].

Общая распространенность пороков развития, определенная при рождении, увеличилась в Мончегорске в два раза за период с 1973 по 2011 год: с 23,5 до 46,3 на 1 000 новорожденных, в первую очередь за счет увеличения распространенности среди живорожденных. Среди групп ВПР наибольший рост продемонстрировали пороки мочевыделительной системы, распространенность которых возросла с 0,2/1 000 до 19,1/1 000. Статистически значимый рост распространенности при сравнении четырех временных периодов (1973–1982, 1983–1992, 1993–2002, 2003–2011) также был зафиксирован для ВПР нервной системы, ВПР глаза, уха и шеи, а также ВПР половых органов [41]. Авторы полагают, что внедрение пренатального ультразвукового скрининга является наиболее вероятной причиной таких изменений.

Несмотря на то, что общая распространенность ВПР при рождении увеличилась после внедрения обязательного пренатального скрининга, распространенность наиболее тяжелых пороков (подлежащих обязательной регистрации в России) не изменилась, а распространенность пороков сердечно-сосудистой и костно-мышечной систем даже значительно снизилась [40].

Пренатальная диагностика оказала влияние и на показатель перинатальной смертности среди новорожденных с пороками развития: было продемонстрировано пятикратное уменьшение данного показателя среди таких новорожденных после внедрения обязательного ультразвукового скрининга, тогда как общая перинатальная смертность снизилась за это время два раза. Кроме того, женщины, прошедшие как минимум одно ультразвуковое обследование в течение беременности, имели значимо более низкий риск смерти новорожденного в перинатальном периоде [40].

Врожденные аномалии почек и мочевыделительной

системы были изучены детально в связи со значительным увеличением распространенности, и были определены перинатальные факторы риска данной группы дефектов с использованием МОРР как источника данных о случаях ВПР и перинатальных воздействиях ($n = 52\ 086$). По результатам регрессионного анализа, наличие сахарного или гестационного диабета у матери, инфекционные заболевания или прием медикаментов во время беременности, а также зачатие в летние месяцы значимо увеличивало риск развития данной группы аномалий у новорожденных. Кроме того, было показано, что при общей распространенности данной группы аномалий, равной 4,0 на 1 000 новорожденных, частота их значительно варьировала в населенных пунктах области [39].

При изучении влияния профессиональной экспозиции никелем во время беременности не было найдено ассоциации между указанным воздействием и риском ВПР половых органов, однако данные результаты следует оценивать с осторожностью из-за небольшого количества наблюдений и малого количества случаев ВПР в группе с высоким уровнем воздействия [13, 49]. Кроме того, не было также найдено причинно-следственной связи между профессиональной экспозицией никелем и мышечно-скелетными аномалиями, однако распространенность указанных пороков была выше среди новорожденных, чьи матери работали в производственных цехах с высокой экспозицией медью [13, 50].

Методологические проблемы исследований, построенных на базе медицинских регистров родов

Проблемы оценки истинной инцидентности врожденных пороков

Основная проблема изучения ВПР состоит в трудности определения их точной частоты [43], что связано с невозможностью определения популяции риска из-за невозможности учета всех прерываний беременности. Достаточно большое число эмбрионов погибает на малом сроке гестации, при этом чаще всего это происходит из-за наличия хромосомных дефектов или структурных аномалий. Доля внутриутробных смертей, вызванных хромосомными аномалиями или структурными пороками развития, различна, ее оценка, по данным разных авторов, варьирует от 3,3 % [25] до 50 % [24]. Интересно, что спонтанные прерывания беременности на ранних сроках обычно связаны с хромосомными аномалиями, в то время как структурные дефекты (например, пороки нервной трубки плода) приводят к спонтанным абортам на более поздних сроках беременности [25]. Так как мы не в состоянии оценить популяцию риска, знаменатель для вычисления инцидентности неизвестен. В связи с этим ряд авторов рассматривают распространенность как рекомендуемый термин для оценки частоты ВПР [32]. Кроме того, Mason с соавт. рекомендуют не включать в знаменатель число мертворожденных, хотя и признают, что их включение оказывает относительно малое влияние на оценку распространенности.

Работая с данными регистра и не имея возможности собрать данные обо всех прерываниях беременности, мы также предлагаем использовать для мониторинга только распространенность ВПР в то время, когда они могут быть диагностированы. В большинстве исследований с использованием данных КРР и МОРР для оценки распространенности был взят период пребывания в учреждении родовспоможения. Изучая регистры родов как инструмент мониторинга, мы также не исключали случаи мертворождений, зарегистрированных в КРР или МОРР, чтобы обеспечить сопоставимость наших результатов с данными EUROCAT. Спонтанные и индуцированные аборт на гестационных сроках до 22 недель беременности не регистрировались в регистрах, поэтому истинная инцидентность может быть выше расчетной, особенно для последнего десятилетия (2001–2011), когда активно внедрялись технологии пренатальной диагностики и была возможность прерывания беременности в случае дородовой диагностики тяжелого ВПР.

Сравнение данных по распространенности врожденных пороков развития по данным регистров родов и официальной статистики в Мурманской области

Официальные опубликованные данные о результатах мониторинга ВПР для Мурманской области не были доступны на сайте Научно-исследовательского клинического института педиатрии на момент написания настоящей статьи, поэтому мы провели сравнение информации, полученной по данным регистра распространенности ВПР при рождении, с данными за 2003–2009 годы, полученными в Мурманском информационно-аналитическом центре (МИАЦ). Предоставленные МИАЦ данные включают все случаи ВПР, диагностированные в течение первого года жизни, и были собраны согласно методике, определенной приказом № 268 Министерства здравоохранения РФ от 1998 года.

Согласно данным регистра, в период с 2003 по 2009 год в Мончегорске было выявлено 207 новорожденных с ВПР, что соответствует показателю распространенности при рождении, равному 50,6 на 1 000 новорожденных. В то же время данные МИАЦ, которые, как мы ожидали, должны быть выше из-за более длительного периода наблюдения (до года), оказались ниже: 168 новорожденных с ВПР, или 41,1 на 1 000 детей в возрасте до одного года. На наш взгляд, есть два возможных объяснения этому факту: во-первых, большая доля малых аномалий развития, выявляемых при рождении, не нашла подтверждения после выписки из родильных домов и не была учтена в официальных данных; во-вторых, неудовлетворительный сбор данных о новорожденных с ВПР, не отнесенными к группе «обязательных для учета».

Изучение факторов риска ВПР на основе регистров родов

Оценка факторов риска ВПР является основной целью медицинских регистров родов с момента их создания. Использование регистров в качестве источ-

ника данных о воздействиях во время беременности уменьшает вероятность информационных ошибок при сборе данных, так как информация собирается, как правило, проспективно, до момента диагностики ВПР [18], а Källén полагает, что только проспективный сбор данных о перинатальных воздействиях позволяет исследовать факторы риска ВПР [28]. Кроме того, наличие большого количества наблюдений позволяет выявлять тератогены даже с умеренным по силе эффектом.

База данных МОРР содержит на сегодняшний день данные о 52 000 исходах беременности, что значительно меньше, чем содержит любой из скандинавских регистров, описанных выше. В то же время это наибольший массив популяционных данных в России, который содержит информацию как о факторах, воздействующих во время беременности, так и о тех или иных исходах беременности.

Основное ограничение, связанное с изучением факторов риска (в т. ч. и ВПР) с помощью регистров, — это качество рутинного сбора данных, проведенного людьми, не входящими непосредственно в исследовательскую группу [18, 19]. Это связано с тем, что кодировка части переменных носит субъективный характер, особенно с точки зрения классификации перинатальных факторов риска.

Необходимо также отметить, что изучение профессиональных экспозиций при помощи регистра родов возможно только путем определения уровня экспозиции на основании профессии, сведений об условиях труда и трудовых операциях, характерных для данной профессии, что может также приводить к мисклассификации по воздействию [12]. Однако, учитывая значительный объем накопленных по результатам предыдущих исследований данных о производственных факторах и зависимостях между профессией и уровнем экспозиции, вероятность такой мисклассификации представляется низкой.

Необходимо отметить, что наличие данных по факторам образа жизни и здоровья матери во время беременности за 40-летний период дает возможность изучать изменения в состоянии здоровья и образе жизни беременных женщин. Увеличение среднего возраста матери на момент первой беременности, рост распространенности ожирения, диабета и курения — более вероятные примеры таких изменений.

Недостатки исследований врожденных пороков, основанных на регистрах

Рассматривая медицинские регистры родов как способ сбора данных о ВПР, нельзя не отметить их недостатки. Наиболее важный из них — это недооценка истинной распространенности ВПР среди новорожденных из-за короткого периода наблюдения, ограниченного, как правило, перинатальным периодом, в то время как только 67 % всех аномалий могут быть диагностированы пренатально или в течение первого месяца жизни [17]. При этом чаще всего недооценка касается трудно диагностируемых пороков внутренних органов, особенно малых аномалий

сердечно-сосудистой системы и почек: так, средний возраст диагностики ВПС составляет 1,5 года, однако большинство поздно диагностируемых случаев — незначительные дефекты [16]. Для устранения данного ограничения возможно использовать сопоставление регистров родов с региональными регистрами ВПР, созданными в рамках федерального мониторинга. Учитывая отсутствие фамилий и имен в МОПР, сопоставление возможно проводить по датам рождения матери и ребенка, а также по месту рождения.

В рассмотренных нами регистрах отсутствуют данные о прерываниях беременности по медицинским показаниям, что также ограничивает возможность их использования для оценки тяжелых ВПР, ведущих при пренатальном выявлении к прерыванию беременности. В ряде исследований, основанных на КРР и МОПР, проблема решалась путем дополнения базы данных известными случаями аборт по медицинским показаниям по данным медицинских учреждений [40].

Недостающие наблюдения и утерянные данные — также важная проблема работы с регистрами. В целом валидность КРР и МОПР была оценена как удовлетворительная для эпидемиологических исследований, и наиболее важная информация, такая как гестационный возраст и масса тела при рождении, вносилась в форму регистра по данным нескольких источников и, следовательно, могла быть зарегистрирована, даже если такая информация отсутствовала в истории родов. Согласно Vaktskjold и соавт. [48], доля записей с недостающей информацией в КРР превышает 5 % только для шести полей данных: возраст, национальность, место работы и профессия отца (29,0 %), место работы (10,3 %) и профессия (14,8 %) матери. При этом недостающая информация содержится главным образом в самых старых записях, собранных ретроспективно. Аналогичная ситуация наблюдается в МОПР: личность отца была неизвестна в 8,3 % наблюдений в 2006–2011 годах [15]. Другим примером переменной со значительной долей недостающих данных являются хронические урогенитальные инфекции у матери. Для данной переменной характерна также недифференциальная мисклассификация из-за различной диагностической практики в учреждениях здравоохранения.

Несмотря на некоторые ограничения, связанные с недостающими данными и возможностью мисклассификации, мы полагаем, что для большинства переменных доля недостающих данных была меньше по сравнению со скандинавскими регистрами. Так, доля недостающих данных составила 1,8 % для курения во время беременности, 2,0 % для массы тела и роста матери, 0,7 и 0,4 % для приема фолиевой кислоты и поливитаминов во время беременности соответственно.

Заключение

Несмотря на отсутствие регистрации искусственных прерываний беременности по медицинским показаниям, медицинские регистры родов в Мурманской области являются мощным источником данных для

мониторинга, контроля распространенности врожденных пороков и особенно изучения факторов риска ВПР благодаря включению более 98 % родов в регионе, проспективному сбору данных о различных перинатальных воздействиях и регистрации у новорожденного всего спектра ВПР, выявленных во время нахождения в учреждении родовспоможения.

По нашему мнению, комбинация данных регистров с уже существующей системой мониторинга ВПР дает возможность сопоставления воздействия и исхода на индивидуальном уровне, что позволит добиться максимального учета диагностированных аномалий, снизить вероятность мисклассификаций по исходу и получить надежный источник данных для изучения новых тератогенов.

Список литературы

1. *Амелина С. С.* Эпидемиология моногенной наследственной патологии и врожденных пороков развития у населения Ростовской области : дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2006. 143 с.
2. *Аскарова З. Ф., Марданова А. К., Аскарова Р. А., Карелин А. О., Имелбаева Е. А.* Врожденные пороки развития у детей в Республике Башкортостан (по данным мониторинга за 2007–2012 гг.) // Российский педиатрический журнал. 2014. Т. 17, № 2. С. 4–9.
3. *Бузинов Р. В., Зайцева Т. Н., Лазарева К. Н.* О необходимости эпидемиологического мониторинга врожденных пороков развития среди детского населения в Архангельской области // Экология человека. 2004. № 6. С. 22–24.
4. *Демикова Н. С., Лапина А. С., Подольная М. А., Кобринский Б. А.* Динамика частоты врожденных пороков развития в РФ (по данным федеральной базы мониторинга ВПР за 2006–2012 гг.) // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2015. № 2. С. 72–77.
5. *Еолян Е. С.* Изучение некоторых подходов организации генетического мониторинга в Армении. I. Анализ распространенности врожденных пороков и перинатальной смертности по данным архивного материала // Биологический журнал Армении 1977. Т. 30, № 4. С. 89–94.
6. *Жученко Л. А.* Первичная массовая профилактика фолат-зависимых врожденных пороков развития // Российский вестник акушера-гинеколога. 2003. Т. 3, № 1. С. 64–69.
7. *Колесникова Л. И., Долгих В. В., Протопопова Н. В., Самойлова Т. Н., Черкашина А. Г., Ильин В. П.* Распространенность и динамика частоты врожденных пороков развития на территории Иркутской области // Известия Самарского научного центра Российской академии наук 2009. Т. 11, № 1–5. С. 880–882.
8. *Крикунова Н. И., Назаренко Л. П.* Генетико-эпидемиологическое исследование врожденных пороков развития среди новорожденных Томска за 20 лет (1979–1998 гг.). Томск, 2002. С. 140–151.
9. *Лагзуева Ф. К., Габисова Ю. В., Овсяников Г. И.* Мониторинг врожденных пороков развития в РСО — Ала́ния // Тезисы III Российского конгресса «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии», Москва, 2004. С. 378.
10. *Лазюк Г. И., Лурье Ю. Н., Усова Ю. Н., Николаев Д. Л.* Особенности распространения врожденных пороков развития в Белоруссии // Вестник АМН СССР. 1984. Т. 7. С. 58–61.
11. *Ондар Э. А.* Мониторинг врожденных пороков раз-

- вития в Республике Тыва // Медицинская генетика. 2004. Т. 3, № 1. С. 43–47.
12. Талыкова Л. В. Информационные недостатки регистра родов, выявленные при эпидемиологических исследованиях репродуктивного здоровья // Экология человека. 2008. № 10. С. 44–46.
13. Талыкова Л. В., Сивочалова О. В. Репродуктивное здоровье женщин, занятых в производстве никеля, в современных социально-экономических условиях // Экология человека. 2010. № 6. С. 16–23.
14. Anda E. E. The Murmansk County Birth Registry (MCBR). The implementation and applicability of a population-based birth registry in the Russian Arctic. Tromso : University of Tromso, 2009. 62 p.
15. Anda E. E., Nieboer E., Voitov A. V., Kovalenko A. A., Lapina Y. M., Voitova E. A., Kovalenko L. F., Odland J. O. Implementation, quality control and selected pregnancy outcomes of the Murmansk County Birth Registry in Russia // Int J Circumpolar Health. 2008. Vol. 67, N 4. P. 318–334.
16. Begic H., Tahirovic H., Mesihovic-Dinarevic S., Ferkovic V., Atic N., Latifagic A. Epidemiological and clinical aspects of congenital heart disease in children in Tuzla Canton, Bosnia-Herzegovina // Eur J Pediatr. 2003. Vol. 162, N 3. P. 191–193.
17. Bower C., Rudy E., Callaghan A., Quick J., Nassar N. Age at diagnosis of birth defects // Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2010. Vol. 88, N 4. P. 251–255.
18. Briggs G. G., Polifka J. Research Committee O.o.T.I.S. Better data needed from pregnancy registries // Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2009. Vol. 85, N 2. P. 109–111.
19. Coughlin S. S. American Public Health Association. Ethics in epidemiology and public health practice : collected works. 2nd. Washington, DC : American Public Health Association, 2009. iv, 153 p.
20. Dolk H. EUROCAT: 25 years of European surveillance of congenital anomalies // Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2005. Vol. 90, N 5. P. 355–358.
21. Engeland A., Borge T., Daltveit A. K., Vollset S. E., Furu K. Validation of disease registration in pregnant women in the Medical Birth Registry of Norway // Acta Obstet Gynecol Scand. 2009. Vol. 88, N 10. P. 1083–1089.
22. EUROCAT. EUROCAT Prevalence tables 2015. URL: <http://www.eurocat-network.eu/AccessPrevalenceData/PrevalenceTables> (дата обращения: 28.11.2015).
23. EUROCAT. History and funding. URL: <http://www.eurocat-network.eu/aboutus/whatiseurocat/whatiseurocat> (дата обращения: 20.01.2016).
24. Ford J. H., Wilkin H. Z., Thomas P., McCarthy C. A 13-year cytogenetic study of spontaneous abortion: clinical applications of testing // Aust N Z J Obstet Gynaecol. 1996. Vol. 36, N 3. P. 314–318.
25. Forrester M. B., Merz R. D. Inclusion of early fetal deaths in a birth defects surveillance system // Teratology. 2001. Vol. 64. Suppl 1. P. S20–S25.
26. International clearinghouse for birth defects monitoring system. Annual report. Rome, 2003.
27. Irgens L. M. The Medical Birth Registry of Norway. Epidemiological research and surveillance throughout 30 years // Acta Obstet Gynecol Scand. 2000. Vol. 79, N 6. P. 435–439.
28. Källén B. SpringerLink (Online service). Epidemiology of Human Congenital Malformations, 170 p.
29. Karro H., Rahu M., Gorno K., Baburin A. Estonian medical birth registry 1992-1994: association of risk factors with perinatal mortality // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1998. Vol. 80, N 2. P. 151–156.
30. Kubon C., Sivertsen A., Vindenes H. A., Abyholm F., Wilcox A., Lie R. T. Completeness of registration of oral clefts in a medical birth registry: a population-based study // Acta Obstet Gynecol Scand. 2007. Vol. 86, N 12. P. 1453–1457.
31. Langhoff-Roos J., Krebs L., Klungsoyr K., Bjarnadottir R. I., Kallen K., Tapper A. M., Jakobsson M., Bordahl P. E., Lindqvist P. G., Gottvall K., Colmorn L. B., Gissler M. The Nordic medical birth registers – a potential goldmine for clinical research // Acta Obstet Gynecol Scand. 2014. Vol. 93, N 2. P. 132–137.
32. Mason C. A., Kirby R. S., Sever L. E., Langlois P. H. Prevalence is the preferred measure of frequency of birth defects // Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2005. Vol. 73, N 10. P. 690–692.
33. Melve K. K., Lie R. T., Skjaerven R., Van Der Hagen C. B., Gradek G. A., Jonsrud C., Braathen G. J., Irgens L. M. Registration of Down syndrome in the Medical Birth Registry of Norway: validity and time trends // Acta Obstet Gynecol Scand. 2008. Vol. 87, N 8. P. 824–830.
34. National Institute of Health Development. Estonian Medical Birth Registry and Estonian Abortion Registry. URL: <http://www.tai.ee/en/r-and-d/registers/estonian-medical-birth-registry-and-estonian-abortion-registry> (дата обращения: 04.04.2016).
35. Norwegian Medical Birth Registry. Birth defects. Available at: URL: <http://mfr-nesstar.uib.no/mfr/> (дата обращения: 14.02.2016).
36. Odland J. O., Tchachtchine V. P., Bykov V., Fiskebeck P. E., Lund E., Thomassen Y., Nieboer E. Critical evaluation of medical, statistical, and occupational data sources in the Kola Peninsula of Russia pertinent to reproductive health studies // Int Arch Occup Environ Health. 1999. Vol. 72, N 3. P. 151–160.
37. Petrova J. G., Vaktshjold A. The incidence and maternal age distribution of abdominal wall defects in Norway and Arkhangelskaja Oblast in Russia // Int J Circumpolar Health. 2009. Vol. 68, N 1. P. 75–83.
38. Petrova J. G., Vaktshjold A. The incidence of neural tube defects in Norway and the Arkhangelskaja Oblast in Russia and the association with maternal age // Acta Obstet Gynecol Scand. 2009. Vol. 88, N 6. P. 667–672.
39. Postoev V. A., Grjibovski A. M., Kovalenko A. A., Anda E. E., Nieboer E., Odland J. O. Congenital anomalies of the kidney and the urinary tract: A murmansk county birth registry study // Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2016. Vol. 106, N 3. P. 185–193.
40. Postoev V. A., Grjibovski A. M., Nieboer E., Odland J. O. Changes in detection of birth defects and perinatal mortality after introduction of prenatal ultrasound screening in the Kola Peninsula (North-West Russia): combination of two birth registries // BMC Pregnancy Childbirth. 2015. Vol. 15, N 1. P. 308.
41. Postoev V. A., Nieboer E., Grjibovski A. M., Odland J. O. Prevalence of birth defects in an Arctic Russian setting from 1973 to 2011: a register-based study // Reprod Health. 2015. N 12. P. 3.
42. Postoev V. A., Talykova L. V., Vaktshjold A. Epidemiology of Cardiovascular Malformations among Newborns in Monchegorsk (North-West Russia): a Register-Based Study // J Public Health Res. 2014. Vol. 3, N 2. P. 270.
43. Rothman K. J., Greenland S., Lash T. L. Modern epidemiology. 3rd. Philadelphia : Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2008. 758 p.
44. Sorensen H. T., Sabroe S., Olsen J. A framework for evaluation of secondary data sources for epidemiological research // Int J Epidemiol. 1996. Vol. 25, N 2. P. 435–442.

45. The Swedish Medical Birth Register. Birth defects 2013. Stockholm : The Swedish Medical Birth Register.
46. The Swedish Medical Birth Register. A summary of content and quality. Stockholm, 2003.
47. The Medical Birth Registry of Norway. The Medical Birth Registry of Norway. URL: <http://mfr-nesstar.uib.no/mfr/> (дата обращения: 29.02.2016).
48. Vaktshjold A., Talykova L., Chashchin V., Nieboer E., Odland J. O. The Kola Birth Registry and perinatal mortality in Moncegorok, Russia // Acta Obstet Gynecol Scand. 2004. Vol. 83, N 1. P. 58–69.
49. Vaktshjold A., Talykova L. V., Chashchin V. P., Nieboer E., Thomassen Y., Odland J. O. Genital malformations in newborns of female nickel-refinery workers // Scand J Work Environ Health. 2006. Vol. 32, N 1. P. 41–50.
50. Vaktshjold A., Talykova L. V., Chashchin V. P., Odland J. O., Nieboer E. Maternal nickel exposure and congenital musculoskeletal defects // Am J Ind Med. 2008. Vol. 51. N 11. P. 825–833.

References

1. Amelina S. S. *Epidemiologiya monogennoi nasledstvennoi patologii i vrozhdennykh porokov razvitiya u naseleniya Rostovskoi oblasti. Kand. Dis.* [Epidemiology of monogene congenital pathology and birth defects in citizens of Rostov County. Cand. Diss.] 2006, 143 p.
2. Askarova Z. F., Mardanova, A. K., Askarov R. A., Karelin A. O., Imelbaeva E. A. Congenital malformations in the regions of the Republic of Bashkortostan (monitoring data for 2007-2012). *Rossiiskii pediatricheskii zhurnal* [Russian Pediatric Journal]. 2014, 2 (17), pp. 4-9. [in Russian]
3. Buzinov R. V., Zayceva T. N., Lazareva K. N. Necessity of epidemiological monitoring of congenital developmental defect among child population in the arkhangel'sk region. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2004, 6, pp. 22-24. [in Russian]
4. Demikova N. S., Lapina A. S., Podolnaya M. A., Kobrinsky B. A. Trends in the incidence of congenital malformations in the Russian Federation (according to the 2006-2012 Congenital malformations Monitoring Base data). *Rossiiskij vestnik perinatologii i pediatrii* [Russian bulletin of Perinatology and Pediatrics]. 2015, 2, pp. 72-77. [in Russian]
5. Yolian E. Some problems in genetic monitoring in Armenia. Analysis of birth defects prevalence and perinatal mortality by archive data. *Biologicheskii zhurnal Armenii* [Biological journal of Armenia]. 1977, 4(30), pp. 89-94 [in Russian].
6. Zhuchenko L. A. Primary mass prevention of pholate dependent birth defects. *Rossiiskii vestnik akusher-ginekologa* [Russian bulletin of obstetricians and gynecologists]. 2003, 3(1), pp. 64-69. [in Russian]
7. Koselnikova L. I., Dolgih V. V., Protopopova N. V., Samojlova T. N., Cherkashina A. G., Il'in V. P. Prevalence and trends in incidence of birth defects in Irkutsk region. *Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra Rossiiskoi akademii nauk* [News of Samara research center of Russian Academy of science]. 2009, 9, 1-5, pp. 880-882 [in Russian].
8. Krikunova N., Nazarenko L. P. *Epigeniticheskoe isslegovanie vrozhdennykh porokov sredi novorozhdennykh Tomsk za 20 let (v 1979-1998)* [Epigenetic investigation of birth defects among newborns in city of Tomsk during 20 years (in 1979-1998)]. Tomsk, 2002, pp. 140-151.
9. Lagkueva F. K., Gabisova Yu. V., Ovsyanikov G. I. Monitoring vrozhdennykh porokov razvitiya v RSO - Alaniya [Monitoring of birth defects in the Republic of Severnaya Osetia - Alania]. In: *Tezisy III Rossiiskogo kongressa «Sovremennye tekhnologii v pediatrii i detskoj khirurgii»* [Thesises of the third Russian congress "Modern techniques in pediatrics and children surgery"]. Moscow, 2004, p. 378.
10. Lazyuk G. I., Lur'e Yu. N., Usova Yu. N., Nikolaev D. L. Characteristics of birth defects prevalence in Belorussia. *Vestnik AMN SSSR* [Bulletin of Academy of Medical Science of the USSR]. 1984, 7, pp. 58-61. [in Russian]
11. Ondar E. Monitoring of birth defects in Republic of Tiva. *Meditinskaya genetika* [Medical genetics]. 2004, 3, 1, pp. 43-47. [in Russian]
12. Talykova L. V. Information shortcoming of birth register discovered in epidemiological study of reproductive health. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2008, 10, pp. 44-46. [in Russian]
13. Talykova L. V., Sivochalova O. V. Reproductive health of the women occupied of nickel-refining industry in modern social and economic conditions. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2010, 6, pp. 16-23. [in Russian]
14. Anda E. E. The Murmansk County Birth Registry (MCBR). The implementation and applicability of a population-based birth registry in the Russian Arctic-Tromso, University of Tromso, 2009, 62 p.
15. Anda E. E., Nieboer E., Voitov A. V., Kovalenko A. A., Lapina Y. M., Voitova E. A., Kovalenko L. F., Odland J. O. Implementation, quality control and selected pregnancy outcomes of the Murmansk County Birth Registry in Russia. *Int J Circumpolar Health*. 2008, 67 (4), pp. 318-334.
16. Begic H., Tahirovic H., Mesihovic-Dinarevic S., Ferkovic V., Atic N., Latifagic A. Epidemiological and clinical aspects of congenital heart disease in children in Tuzla Canton, Bosnia-Herzegovina. *Eur J Pediatr*. 2003, 162 (3), pp. 191-193.
17. Bower C., Rudy E., Callaghan A., Quick J., Nassar N. Age at diagnosis of birth defects. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2010, 88 (4), pp. 251-255.
18. Briggs G. G., Polifka J. Research Committee O.o.T.I.S. Better data needed from pregnancy registries. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2009, 85 (2), pp. 109-111.
19. Coughlin S. S. American Public Health Association. Ethics in epidemiology and public health practice : collected works. 2nd . Washington, DC, American Public Health Association, 2009, iv, 153 p.
20. Dolk H. EUROCAT: 25 years of European surveillance of congenital anomalies. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2005, 90 (5), pp. 355-358.
21. Engeland A., Borge T., Daltveit A. K., Vollset S. E., Furu K. Validation of disease registration in pregnant women in the Medical Birth Registry of Norway. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2009, 88 (10), pp. 1083-1089.
22. EUROCAT. EUROCAT Prevalence tables 2015. Available at: <http://www.eurocat-network.eu/AccessPrevalenceData/PrevalenceTables> (accessed: 28.11.2015).
23. EUROCAT. History and funding. Available at: <http://www.eurocat-network.eu/aboutus/whatiseurocat/whatiseurocat> (accessed: 20.01.2016).
24. Ford J. H., Wilkin H. Z., Thomas P., McCarthy C. A 13-year cytogenetic study of spontaneous abortion: clinical applications of testing. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 1996, 36 (3), pp. 314-318.
25. Forrester M. B., Merz R. D. Inclusion of early fetal deaths in a birth defects surveillance system. *Teratology*. 2001, 64 Suppl 1, p. S20-25.
26. International clearinghouse for birth defects monitoring system. Annual report. Rome, 2003.
27. Irgens L. M. The Medical Birth Registry of Norway.

- Epidemiological research and surveillance throughout 30 years. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2000, 79 (6), pp. 435-439.
28. Källén B. SpringerLink (Online service). *Epidemiology of Human Congenital Malformations.* IX, 170 p.
29. Karro H., Rahu M., Gornoi K., Baburin A. Estonian medical birth registry 1992-1994: association of risk factors with perinatal mortality. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1998, 80 (2), pp. 151-156.
30. Kubon C., Sivertsen A., Vindenes H. A., Abyholm F., Wilcox A., Lie R. T. Completeness of registration of oral clefts in a medical birth registry: a population-based study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2007, 86 (12), pp. 1453-1437.
31. Langhoff-Roos J., Krebs L., Klungsoyr K., Bjarnadottir R. I., Kallen K., Tapper A. M., Jakobsson M., Bordaahl P. E., Lindqvist P. G., Gottvall K., Colmorn L. B., Gissler M. The Nordic medical birth registers - a potential goldmine for clinical research. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2014, 93 (2), pp. 132-137.
32. Mason C. A., Kirby R. S., Sever L. E., Langlois P. H. Prevalence is the preferred measure of frequency of birth defects. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2005, 73 (10), pp. 690-692.
33. Melve K. K., Lie R. T., Skjaerven R., Van Der Hagen C. B., Gradek G. A., Jonsrud C., Braathen G. J., Irgens L. M. Registration of Down syndrome in the Medical Birth Registry of Norway: validity and time trends. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2008, 87 (8), pp. 824-830.
34. National Institute of Health Development. Estonian Medical Birth Registry and Estonian Abortion Registry. Available at: <http://www.tai.ee/en/r-and-d/registers/estonian-medical-birth-registry-and-estonian-abortion-registry> (accessed 04.04.2016).
35. Norwegian Medical Birth Registry. Birth defects. Available at: <http://mfr-nesstar.uib.no/mfr/> (accessed 14.02.2016).
36. Odland J. O., Tchachtchine V. P., Bykov V., Fiskebeck P. E., Lund E., Thomassen Y., Nieboer E. Critical evaluation of medical, statistical, and occupational data sources in the Kola Peninsula of Russia pertinent to reproductive health studies. *Int Arch Occup Environ Health.* 1999, 72 (3), pp. 151-160.
37. Petrova J. G., Vaktskjold A. The incidence and maternal age distribution of abdominal wall defects in Norway and Arkhangelskaja Oblast in Russia. *Int J Circumpolar Health.* 2009, 68 (1), pp. 75-83.
38. Petrova J. G., Vaktskjold A. The incidence of neural tube defects in Norway and the Arkhangelskaja Oblast in Russia and the association with maternal age. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2009, 88 (6), pp. 667-672.
39. Postoev V. A., Grjibovski A. M., Kovalenko A. A., Anda E. E., Nieboer E., Odland J. O. Congenital anomalies of the kidney and the urinary tract: A murmansk county birth registry study. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2016, 106 (3), pp. 185-193.
40. Postoev V. A., Grjibovski A. M., Nieboer E., Odland J. O. Changes in detection of birth defects and perinatal mortality after introduction of prenatal ultrasound screening in the Kola Peninsula (North-West Russia): combination of two birth registries. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2015, 15 (1), p. 308.
41. Postoev V. A., Nieboer E., Grjibovski A. M., Odland J. O. Prevalence of birth defects in an Arctic Russian setting from 1973 to 2011: a register-based study. *Reprod Health.* 2015, 12, p. 3.
42. Postoev V. A., Talykova L. V., Vaktskjold A. Epidemiology of Cardiovascular Malformations among Newborns in Monchegorsk (North-West Russia): a Register-Based Study. *J Public Health Res.* 2014, 3 (2), p. 270.
43. Rothman K. J., Greenland S., Lash T. L. *Modern epidemiology.* 3rd. Philadelphia : Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2008, X, 758 p.
44. Sorensen H. T., Sabroe S., Olsen J. A framework for evaluation of secondary data sources for epidemiological research. *Int J Epidemiol.* 1996, 25 (2), pp. 435-442.
45. The Swedish Medical Birth Register. Birth defects 2013. Stockholm, The Swedish Medical Birth Register.
46. The Swedish Medical Birth Register. A summary of content and quality. Stockholm, 2003.
47. The Medical Birth Registry of Norway. The Medical Birth Registry of Norway. Available at: <http://mfr-nesstar.uib.no/mfr/> (accessed 29.02.2016).
48. Vaktskjold A., Talykova L., Chashchin V., Nieboer E., Odland J. O. The Kola Birth Registry and perinatal mortality in Monchegorsk, Russia. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2004, 83 (1), pp. 58-69.
49. Vaktskjold A., Talykova L. V., Chashchin V. P., Nieboer E., Thomassen Y., Odland J. O. Genital malformations in newborns of female nickel-refinery workers. *Scand J Work Environ Health.* 2006, 32 (1), pp. 41-50.
50. Vaktskjold A., Talykova L. V., Chashchin V. P., Odland J. O., Nieboer E. Maternal nickel exposure and congenital musculoskeletal defects. *Am J Ind Med.* 2008, 51 (11), pp. 825-33.

Контактная информация:

Постоев Виталий Александрович — заведующий Архангельской международной школой общественного здоровья ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, докторант Арктического университета Норвегии (г. Тромсе, Норвегия)

Адрес: 163000, г. Архангельск, пр. Троицкий, д. 51
E-mail: vipostoev@yandex.ru