

<https://doi.org/10.29296/25877305-2021-02-03>

Особенности этиологии и патогенеза расщелины губы и нёба челюстно-лицевой области

О.В. Дудник, кандидат медицинских наук,
А.А. Мамедов, доктор медицинских наук, профессор,
Д.С. Билле,
А.С. Чертихина,
А.Р. Безносик
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)
E-mail: dsaprano@mail.ru

Расщелина губы и нёба (РГН) является одной из самых часто встречающихся патологий развития челюстно-лицевой области. На сегодняшний день большую роль играют знания о различных этиопатогенетических факторах данной патологии и их распространенности, что позволит помочь не только в ранней диагностике и консультации будущих родителей, но и при планировании междисциплинарного подхода в вопросах диагностики и лечения.

Цель исследования – выявление этиологических факторов риска и механизма развития РГН, а также анализ частоты встречаемости данной патологии.

По результатам анализа 40 источников отечественной и зарубежной литературы за период 2003–2019 гг. выявлена тесная взаимосвязь между этиологическими факторами риска и частотой рождаемости детей с РГН.

Ключевые слова: расщелина губы, расщелина нёба, этиология, патогенез, распространенность.

Для цитирования: Дудник О.В., Мамедов А.А., Билле Д.С. и др. Особенности этиологии и патогенеза расщелины губы и нёба челюстно-лицевой области. *Врач.* 2021; 32 (2): 16–22. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-02-03>

Расщелина губы и нёба (РГН) – порок развития, который возникает из-за нарушения морфогенеза плода [1].

Данная патология представляет собой нарушение анатомо-функциональной целостности верхней губы, альвеолярного отростка верхней челюсти, а также твердого и мягкого нёба (рис. 1).

Многочисленные исследования демонстрируют, что РГН относится к группе мультифакторных пороков развития, поскольку сочетает в себе не только наследственную предрасположенность – генные мутации, но и воздействие факторов внешней среды [1, 2].

По данным анализа литературных источников выявлено, что природа возникновения РГН носит разнообразный характер, который включает в себя тератогенные экзогенные и эндогенные факторы, действующие на плод на 4-й, 7-й и 9-й неделях внутриутробно-

го развития [3]. Данная патология возникает в первые 2 мес беременности и обусловлена нарушением процесса эмбриогенеза. На 6–7-й неделях эмбрионального развития происходит формирование первичного нёба и начальное разделение ротовой и носовой полостей. Необходимо отметить, что в период с 6-й по 8-ю недели внутриутробного развития происходит формирование вторичного нёба, завершение формирования верхней губы, а также мягкого нёба и нёбного язычка [4]. Воздействие тератогенных экзогенных, эндогенных и генетических факторов на плод в данный период беременности приводит к анатомо-функциональным врожденным патологиям краниофациальной области плода [5].

Большинство авторов предполагают существование множественных экзогенных этиологических факторов риска, воздействующих на плод в период эмбриогенеза [5, 6]. Так, Т.И. Мещерякова (2015) считает, что повышенное давление, вызванное олигогидрамнией, амниотическими нитями и сращениями между ними, относится к механическим воздействиям на развивающийся плод и приводят к врожденным патологиям челюстно-лицевой области (ЧЛО) [6].

Причиной возникновения данной патологии у плода также могут быть анатомо-физиологические нарушения строения половой системы матери. К ним относятся сужение таза, двурогая матка, седловидная матка и фибромиома матки. Ю.В. Кухарчик (2018) утверждает, что тератогенным агентом может быть тазовое предлежание плода, однократная травма матери в ранние сроки беременности и аборт на ранних стадиях развития плода [7].

Т.К. Супиев (2014) в своей работе демонстрирует, что повышенная температура тела беременной женщины является одним из ключевых этиологических факторов, приводящих к нарушению обмена веществ, функционированию эндокринной и нервной системы эмбриона [8]. При этом согласно данным А.А. Кузнецовой (2018), аномальная температура тела матери и отца будущего ребенка может изначально приводить к аномалиям в результате воздействия на их половые клетки, и, как следствие, нарушению их геномной структуры [9].

Помимо перечисленных тератогенных факторов, М.О. Нехорошкина (2014) подчеркивает особую роль в развитии данной патологии ЧЛО

разных видов радиационно-ионизирующих излучений [10]. Данное утверждение в своей исследовательской работе подтвердил Т.К. Супиев (2014), получив в эксперименте у потомства животных, облученных в «критические» периоды эмбриогенеза, расщелину нёба в 93,4% [8].

Рождение детей с различными патологиями ЧЛО также связывают с получением большой дозы облучения, что вызывает ионизацию воды, в которой возникают радикалы, обладающие окисляющим действием и переводящие свободные сульфгидрильные группы в неактивные дисульфидные [11]. В результате этого нарушается активность важнейших тиоловых ферментов, участвующих главным образом в обмене нуклеиновых протеидов и нуклеиновых кислот. Существуют данные, связывающие возникновение РГН со снижением уровня фолиевой кислоты в крови беременной женщины [11, 12].

По результатам литературного анализа выявлено, что одним из ведущих факторов возникновения РГН является нарастающая в период беременности гипоксия. Так, Ю.В. Степанова (2013) в своей рабо-

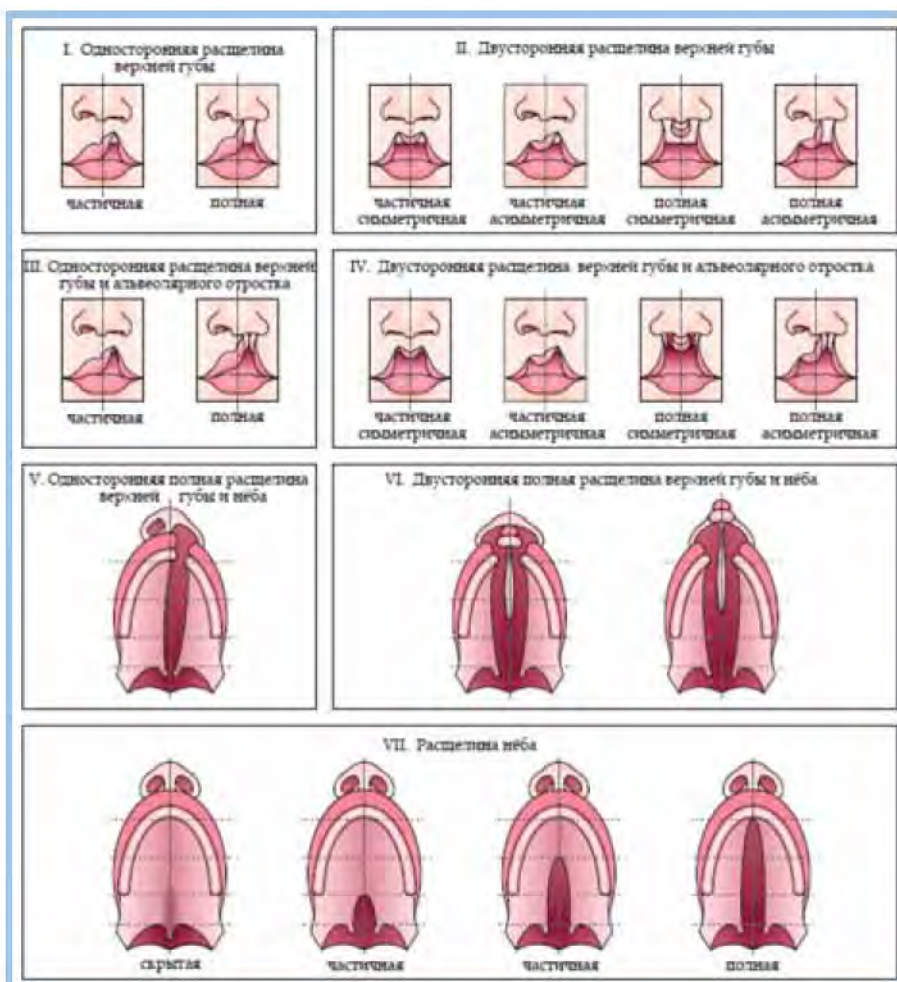


Рис. 1. Клинико-анатомическая классификация РГН по А.А. Мамедову (1998)
 Fig. 1. Clinical and anatomical classification of CLP according to A.A. Mamedov (1998)

те подтверждает, что длительный токсикоз на ранних сроках беременности приводит к гипоксии плода и, как следствие, гипогликемии [13]. В свою очередь, внутриутробная гипоксия плода ведет к нарушению строения РНК и ДНК, ферментативной системы, а также белка. Данные нарушения способствуют аномальному развитию эпителиально-мезенхимальных органов плода [14].

Гипоксию плода могут вызывать не только изменения в генетико-синтетическом аппарате организма ребенка, но и врожденное аномальное строение магистральных сосудов [13, 14]. Данную теорию экспериментально обосновали Д.И. Шайхутдинов (2007) и R.G. Mungert (2011) в своих научных исследованиях на крысах, которые показали, что спазм сосудов и аномальное строение их внутренней оболочки способствуют возникновению локального и генерированного гипоксического шока [15, 16]. Такие критические условия эмбриогенеза приводят к врожденному аномальному гистогенезу тканей.

Кроме того, прослежена взаимосвязь между питанием матери во время беременности и риском развития РГН во внутриутробном периоде. Доказано, что при дефиците макро- и микроэлементов возникают необратимые изменения ЧЛО плода, особенно при витаминной и минеральной недостаточности. Существуют данные, свидетельствующие о том, что на возникновение РГН оказывает влияние дефицит меди и цинка [15, 16].

Следует отметить, что влияние эндокринных заболеваний матери, а именно – сахарного диабета увеличивает частоту рождения детей с РГН в 6 раз, так как происходит увеличение образования свободных радикалов, их токсического действия и изменения активности антиоксидантной системы, которые ведут к повреждению тканей ЧЛО плода [17]. О.С. Кузнецова (2014) показала, что аномальное действие таких гормонов, как андрогены, эстрогены, инсулин, кортизон, вазопрессин, адреналин могут оказывать тератогенное воздействие на плод [18]. К химическим тератогенным факторам, влияющим на развитие плода, также относятся промышленные и бытовые яды. Их патогенное влияние может быть обусловлено либо массивным одномоментным, либо дозированным воздействием на половые клетки, что приводит к скрытым изменениям в яйцеклетках и сперматозоидах на генном уровне. Мишенью для данных химических ядов является локус молекулы ДНК. В результате этого возникают необратимые мутации молекулярно-биологических структур половых клеток, что приводит к большому числу пороков развития и в ряде случаев – даже к летальному исходу [19].

Существует предположение, что патогенные процессы в организме матери могут быть обусловлены длительно персистирующей или недавно возникшей инфекцией. Так, патогенные агенты инфекций, про-

никающие через трансплантационный барьер, оказывают прямое действие на эмбрион, и, как следствие, приводят к внутриутробным патологиям в результате повышенной температуры тела, кислородного голодания, эндокринных нарушений и витаминного дисбаланса [20].

На основании данных зарубежных и отечественных исследований показано, что тератогенными и патогенными агентами являются плазмодии, бледная трепонема, кокковые микроорганизмы, бактерии туляремии и гонококки, палочка брюшного тифа, дизентерийная палочка, паратифозные бактерии, риккетсии и токсоплазмоз [21].

Необходимо подчеркнуть, что существенную роль на развитие плода оказывает психоэмоциональное состояние матери. А.Д. Худавердян (2015) в своей научно-исследовательской работе выявила, что при стрессовой ситуации происходит активация симпатико-адреналовой системы и выработка большого количества адреналина надпочечниками [22]. При таком чрезмерном выделении гормона происходит нарушение физиологического кровообращения и, как следствие, повторная гипоксия при закладке жизненно важных органов.

При анализе данных обнаружено, что немалое значение в причинах рождения ребенка с РГН играют и эндогенные факторы. В работе С.В. Чуйкина и соавт. (2006) показано, что данный порок развития обусловлен мутацией I гена и передается по рецессивному или доминантному типу наследования [23]. При этом существует теория полигенного типа наследования с пороговым эффектом, суть которой заключается в незначительных изменениях нескольких генов, совокупность которых способна вызывать пороки ЧЛО. В то же время В.С. Баранов и Е.В. Баранова (2012) считают, что РГН формируется в результате комбинации действий наследственных признаков и неблагоприятных воздействий внешней среды [24].

По мнению ряда исследователей, возраст родителей может играть ключевую роль в этиологии развития РГН у новорожденных. Так, В.И. Шульженко и соавт. (2010) утверждают, что большое значение имеет именно возраст матери, особенно старше 45 лет, который способствует появлению aberrантных комплексов, в частности, повышению частоты нерасхождения хромосом и изменению кариотипа в связи с возрастом [25].

Немаловажным аспектом является взаимосвязь между применением лекарственных веществ и развитием РГН у плода [18]. При этом необходимо учитывать дозу и продолжительность курса лечения фармакологическими препаратами, а также скорость и степень перехода их через гематоплацентарный барьер. Особенно следует обратить внимание на реактивность плода, которая меняется на разных стадиях его развития [26].

Еще одной из причин развития врожденных пороков и наследственных заболеваний являются близкородственные браки. Л.И. Минайчева (2008) в своей работе показывает, что, возможно, изменение генофонда популяции при родственных браках, в свою очередь, приводит к врожденным патологиям плода [27]. Это связано с тем, что из поколения в поколение происходит накопление генных мутаций и в определенный момент при близкородственном браке развивается экспрессия этих патогенных генов.

Таким образом, можно сделать вывод, что РГН – мультифакторный патологический процесс, имеющий большие различия популяционной частоты.

По данным ВОЗ, частота рождаемости детей с РГН в мире составляет 1:750, в то время как в России этот показатель составляет от 1:1000 до 1:1600 новорожденных [28].

Анализ статистических данных показал, что наиболее распространенным вариантом – 54% данной патологии является односторонняя РГН (рис. 2) [2].

Ежегодно в мире наблюдается увеличение рождаемости детей с РГН. Так, в США частота рождаемости детей с двусторонней РГН составляет 11,7:10 000 новорожденных; в Германии – 1:500; в Италии – 8,2:10 000; в Китае – 1,4:1000 [29]. Согласно данным National Health Service, частота рождаемости детей с РГН в Великобритании составляет 1:700 [30]. Такая высокая частота возникновения данной патологии обусловлена неблагоприятными климатическими условиями, а именно – постоянно ветреной и дождливой погодой, и, как результат, дефицитом солнечного света [30].

Интересен тот факт, что частота возникновения РГН у новорожденных зависит и от национальной принадлежности ребенка. Самые высокие показатели частоты РГН установлены в азиатской популяции (0,82–4,04:1000 новорожденных); средние – в европейской (0,90–2,69:1000 новорожденных), самые низкие – в африканской (0,18–1,67:1000 новорожденных) [31]. Такое существенное различие в статистических данных, как мы предполагаем, связано с неблагоприятной экологической обстановкой, высокой распространенностью близкородственных браков и влиянием радиоактивного излучения.

По данным о состоянии окружающей среды в Китае, в 2006 г. индекс загрязненности атмосферы составил 3 в таких крупных промышленных городах, как Ланьчжоу, Синин, Сиань, Ухань и Чанша [32]. Это обусловлено тем, что в данных городах широко распространены торгово-промышленные предприятия с неразвитой топливно-энергетической структурой, что приводит к высоким выбросам в атмосферу CO₂ (уровень достигает 74,2%). Такой высокий уровень CO₂ в воздухе приводит к гипоксии плода, что нарушает закладку органов орофасциальной области. Среди европейского населения высокая частота выявления РГН

у новорожденных связана с большой распространенностью близкородственных браков. В исследовании Е.П. Сигаревой (2018) установлено, что распространенность таких браков на Северном Кавказе составляет 37,4% [33]. Данные показатели свидетельствуют о том, что существует прямая взаимосвязь между распространенностью близкородственных браков и частотой возникновения РГН у новорожденных. Близкородственные браки приводят к генным мутациям половых клеток и, как следствие, формированию врожденных патологий.

В России число врожденных и наследственных заболеваний составляет около 30 тыс. ежегодно [3]. По данным Ю.С. Рогожиной (2019), частичные РГН встречаются чаще полных, при этом односторонние поражения преобладают над двусторонними, а левая сторона – над правой [34]. В своих исследованиях П.В. Токарев (2019) наблюдал левостороннюю РГН в 43,3% случаев, а правостороннюю – в 26,9% [35]. О.В. Игнатьева (2013) установила, что частота встречаемости врожденной РГН у мальчиков выше (58%), чем у девочек (42%) [36].

Особое место в патологии ЧЛО занимает синдром Пьера Робена, который сочетает в себе классическую триаду признаков – расщелина нёба, недоразвитие нижней челюсти (микрогения) и глосоптоз. По данным Н.М. Шибельгута (2014), распространенность детей с синдромом Пьера Робена варьирует от 1:14 000 до 1:30 000 новорожденных [37].

Следует отметить воздействие экзогенных факторов окружающей среды – географо-геологических, климатических, производственных и социально-бытовых. Высокие показатели рождения детей с РГН отмечены в зонах с загрязненным атмосферным воздухом.

Определенное значение отводится распространенности 3 основных видов патологии – расщелина губы; расщелина губы, сочетающаяся с расщелиной нёба; расщелина нёба. Так, Т.И. Мещерякова (2015) установила, что в Москве среди пациентов с изолированной формой врожденных пороков развития расщелина нёба



Рис. 2. Новорожденный с односторонней расщелиной губы и альвеолярного отростка (а); новорожденный с двусторонней РГН (б)
Fig. 2. A newborn with a unilateral cleft lip and alveolar process (a); a newborn with a bilateral CLP (b)

встречалась в 19,9% случаев, расщелина губы – в 13,1% и РГН – в 66,9%. Напротив, среди пациентов с множественными врожденными патологиями расщелина нёба встречалась чаще – в 66,4% случаев, расщелина губы – в 4,7% и РГН – в 28,9% [6]. В своей статье Ю.В. Степанова (2013) описывает статистические данные по РГН в Санкт-Петербурге [13]. Под наблюдением находились 658 детей с РГН, у 85,4% из них была диагностирована односторонняя РГН, а у 14,6% – двусторонняя. Основываясь на нашем опыте, мы предполагаем, что частота возникновения данной аномалии связана с климатическими условиями среды, а именно – дефицитом витамина D и аномальным влиянием гормонов на плод.

Необходимо отметить, что в России возросло число врожденных аномалий, особенно после аварии на Чернобыльской АЭС (1986). По мнению В.М. Водолацкого (2010), число новорожденных с РГН увеличилось на 300 случаев в год, что связано с накопительным эффектом ионизирующей радиации [38]. Высокие показатели рождения детей с РГН отмечены в зонах с загрязненным атмосферным воздухом. К таким областям относится Республика Башкортостан. По данным С.В. Аверьянова и С.В. Чуйкина (2015), в Башкортостане среди новорожденных с врожденными патологиями РГН составляет 16,1% [39]. Авторы исследования связывают такую частоту с особенностями нефтехимической промышленности в данном регионе.

П.В. Токарев (2015) в своей работе проводит взаимосвязь распространенности РГН с сезонностью возникновения острых респираторных вирусных инфекций и приемом лекарственных средств, которые влияют на аномальное развитие плода [35]. Так, максимальная доля новорожденных с РГН приходилась на март (10,7%) и июль (10,1%), а минимальная – на зимние месяцы. Также Л.О. Исаковым (2007) проведено исследование на территории Республики Саха (Якутия), в котором автор отмечает, что распространенность РГН зависит от региона республики [40]. В центральной части Якутии среди всех врожденных патологий РГН наблюдается в 60,5% случаев, в то время как по периферии частота распространения колеблется от 10,6 до 15,5%. Данная закономерность, предположительно, может быть связана с климатическими и социально-бытовыми условиями жизни.

При анализе статистических данных установлено, что РГН является одним из наиболее распространенных и тяжелых врожденных орофасциальных дефектов. Дети с данной патологией нуждаются в комплексном лечении при участии специалистов различного профиля – УЗИ-специалист, неонатолог, педиатр, челюстно-лицевой хирург, стоматолог-ортодонт, оториноларинголог, логопед, врач-генетик и др.

Комплексная пренатальная реабилитация родителей позволит выявить основные этиологические факторы возникновения патологий орофасциальной области, подготовить родителей к рождению ребенка

с РГН, спланировать грамотный междисциплинарный подход, включающий в себя предхирургическую ортодонтическую подготовку, первичные хирургические операции и последующие консультации смежных специалистов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Исследование не имело финансовой поддержки.

Литература/Reference

1. Данилова М.А., Малинникова Г.М. Врожденные пороки развития лица и челюстей. П., 2006 [Danilova M.A., Malinnikova G.M. Vrozhdyonnye poroki razvitiya lica i chelyustej. P., 2006 (in Russ.)].
2. Блиндер Ж.А. Междисциплинарный подход к лечению детей с двусторонней расщелиной губы и нёба. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2017; с. 23 [Blinder Zh.A. Mezhdisciplinarnyj podhod k lecheniyu detej s dvustoronnej rasshchelinoj guby i neba. Avtoref. diss. ... kand. med. nauk. M., 2017; s. 23 (in Russ.)].
3. Марданов А.Э., Смирнов И.Е., Мамедов А.А. Врожденная расщелина верхней губы и нёба у детей: патогенетическое значение матриксных металлопротеиназ. *Российский педиатрический журнал*. 2016; 19 (2): 106–113 [Mardanov A.E., Smirnov I.E., Mamedov A.A. Congenital cleft of the lip and palate in children: pathogenetical significance of matrix metalloproteinase. *The Russian Pediatric Journal*. 2016; 19 (2): 106–113 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.18821/1560-9561-2016-19-2-106-113>
4. Данилов Р.К., Клишов А.А., Боровая Т.Г. Гистология. СПб, 2004 [Danilov R.K., Klishev A.A., Borovaya T.G. Gistologiya. SPb, 2004 (in Russ.)].
5. Sadler T. Langman's medical embryology. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2006; p. 257–84.
6. Мещерякова Т.И. Анализ генетических причин развития врожденной расщелины губы и/или нёба. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2015; с. 18–22 [Meshcheryakova T.I. Analiz geneticheskikh prichin razvitiya vrozhdennoj rasshcheliny guby i/ili nyoba. Dis. ... kand. med. nauk. M., 2015; s. 18–22 (in Russ.)].
7. Кухарчик Ю.В., Гречко А.А., Кухарчик И.В. и др. Аномалии развития матки: течение беременности и родов. Актуальные проблемы медицины. Мат-лы ежегодной итоговой научно-практ. конф. 2018; с. 439–42 [Kuharchik Yu.V., Grechko A.A., Kuharchik I.V. et al. Anomalii razvitiya matki: techenie beremennosti i rodov. Aktual'nye problemy mediciny. Mat-ly ezhegodnoj itogovoy nauchno-prakt. konf. 2018; p. 439–42 (in Russ.)].
8. Супиев Т.К., Мамедов А.А., Негаметзянов Н.Г. и др. Опыт комплексного лечения детей с двусторонней расщелиной верхней губы и нёба. *Стоматология*. 2014; 9 (5): 69–74 [Supiev T.K., Mamedov A.A., Negametdzianov N.G. et al. The experience of complex treatment of children with bilateral cleft lip and palate. *Stomatology*. 2014; 9 (5): 69–74 (in Russ.)].
9. Кузнецова А.А., Латышова О.А., Гудошникова Т.Н. Влияние повышенных температур на разрывы ДНК в мужских половых клетках. XLVI Огаревские чтения. Мат-лы научной конф. в 3-х частях. 2018; с. 99–103 [Kuznecova A.A., Latyshova O.A., Gudoshnikova T.N. Vliyaniye povyshennykh temperatur na razryvy DNK v muzhskikh polovykh kletkah. XLVI Ogarevskie chteniya. Mat-ly nauch. konf. v 3-h chastyah. 2018; p. 99–103 (in Russ.)].
10. Нехорошкина М.О. Роль генетических факторов в развитии врожденных расщелин губы и нёба среди населения Краснодарского края. Дис. ... канд. мед. наук. Краснодар, 2014; с. 45–50 [Nekhoroshkina M.O. Rol' geneticheskikh faktorov v razvitiy vrozhdyonnykh rasshcheliny guby i nyoba sredi naseleniya Krasnodarskogo kraya. Dis. ... kand. med. nauk. Krasnodar, 2014; s. 45–50 (in Russ.)].
11. Hozyasz K.K. The search for risk factors that contribute to the etiology of non-syndromic cleft lip with or without cleft palate (CL/P) in the Polish population. *Pediatrics Polska*. 2010; 85 (6): 609–23. [https://doi.org/10.1016/S0031-3939\(10\)70562-X](https://doi.org/10.1016/S0031-3939(10)70562-X)
12. Dixon M.J., Marazita M.L., Beaty T.H. et al. Cleft lip and palate: understanding genetic and environmental influences. *Nat Rev Genet*. 2011; 12 (3): 67–78. DOI: 10.1038/nrg2933

13. Степанова Ю.В., Цыплакова М.С. Основные направления в комплексной реабилитации детей с врожденными расщелинами губы и нёба. *Клиническая медицина*. 2013; 1: 36–43 [Stepanova Y.V., Tsyplakova M.S. The main directions in the complex rehabilitation of children with cleft lip and palate. *Clinical medicine*. 2013; 1: 36–43 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.17816/PTORS1136-43>
14. Мазурина Л.А. Предхирургическая ортодонтическая подготовка пациентов с односторонней расщелиной губы и нёба. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2019; с. 15–25 [Mazurina L.A. Predhirurgicheskaya ortodonticheskaya podgotovka pacientov s odnostoronnej rasshchelinoj guby i nyoba. Dis. ... kand. med. nauk. M., 2019; s. 15–25 (in Russ.)].
15. Шайхутдинова Д.И. Использование генетических маркеров для прогнозирования возникновения врожденной расщелины губы и нёба у детей, проживающих в регионе с нефтехимической промышленностью. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2007; с. 9–21 [Shajhutdinova D.I. Ispol'zovanie geneticheskikh markerov dlya prognozirovaniya vozniknoveniya vrozhdennoj rasshchelinoj guby i neba u detej, prozhivayushchih v regione s neftehimicheskoj promyshlennost'yu. Dis. ... kand. med. nauk. M., 2007; s. 9–21 (in Russ.)].
16. Munger R.G., Tamura T., Johnston K.E. Oral clefts and maternal biomarkers of folate-dependent one-carbon metabolism in Utah. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2011; 91 (3): 153–61. DOI: 10.1002/bdra.20762
17. Занозина О.В., Боровков Н.Н., Щербатюк Т.Г. Свободно-радикальное окисление при сахарном диабете 2-го типа: источники образования, составляющие, патогенетические механизмы токсичности. *Фундаментальная медицина*. 2010; 3: 104–12 [Zanozina O.V., Borovkov N.N., Sherbatyuk T.G. Free-radical oxidation at a diabetes mellitus of the 2nd type: sources of formation, components, pathogenetic mechanisms of toxicity. *Fundamental'naya medicina*. 2010; 3: 104–12 (in Russ.)].
18. Кузнецова О.С., Чернышев А.В. Токсическое действие лекарственных средств в пренатальном периоде (по данным литературы). *Вестник ТГУ*. 2014; 3: 1005–8 [Kuznetsova O.S., Chernyshev A.V. Toxic effects of drugs in prenatal period (according to the literature). *Vestnik TGU*. 2014; 3: 1005–8 (in Russ.)].
19. Кошелева Н.Г. Барьерная и транспортная функции плаценты. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2010; 5: 95–102 [Kosheleva N.G. Barrier and transport functions of a placenta. *Journal of obstetrics and women's diseases*. 2010; 5: 95–102 (in Russ.)].
20. Поletaев А.Б. Инфекция беременной и патология плода и новорожденного. *Практическая медицина*. 2003; 3: 21–6 [Poletaev A.B. Infekciya beremennoj i patologiya ploda i novorozhdenного. *Prakticheskaya medicina*. 2003; 3: 21–6 (in Russ.)].
21. Семина Н.А., Ковалева Е.П., Акимкин В.Г. Эпидемиологические особенности инфекций, вызываемых условно-патогенными микроорганизмами. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2008; 1: 10–2 [Semina N.A., Kovaleva E.P., Akimkin V.G. Epidemiologicheskie osobennosti infekcij, vyzyvayemyh uslovno-patogennymi mikroorganizmami. *Epidemiologiya i vakcinoprofilaktika*. 2008; 1: 10–2 (in Russ.)].
22. Худавердян А.Д. Состояние реактивной и личностной тревоги у беременных с пороками развития плода. *Вестник РАМН*. 2015; 70 (5): 604–7 [Khudaverdyan A.D. Condition of State and Trait Anxiety in Pregnant Women with Fetal Malformations. *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2015; 70 (5): 604–7 (in Russ.)].
23. Чуйкин С.В., Шайхутдинова Д.И., Викторова Т.В. Роль генетических факторов в развитии различных нозологических форм врожденных расщелин губы и нёба. *Фундаментальная медицина*. 2006; 4: 49–50 [Chujkin S.V., Shajhutdinova D.I., Viktorova T.V. Rol' geneticheskikh faktorov v razvitii razlichnyh nozologicheskikh form vrozhdennyh rasshchelinoj guby i neba. *Fundamental'naya medicina*. 2006; 4: 49–50 (in Russ.)].
24. Баранов В.С., Баранова Е.В. Геном человека, эпигенетика многофакторных болезней и персонализированная медицина. *Биосфера*. 2012; 1: 76–85 [Baranov V.S., Baranova E.V. Human genome, epigenetics of complex diseases, and personalized medicine. *Biosfera*. 2012; 1: 76–85 (in Russ.)].
25. Шульженко В.И., Васильев Ю.А., Курбатова О.Л. и др. Разработка подходов к оценке генетических факторов риска рождения детей с врожденными пороками развития челюстно-лицевой области в Краснодарском крае. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2010; 2: 107–11 [Shulzhenko V.I., Vasiliev Yu. A., Kurbatova O.L. et al. Approach developing for estimation genetic risk factors for the birth of children with congenital defects of orofacial area in Krasnodarskii kraj. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2010; 2: 107–11 (in Russ.)].
26. Шер С.А., Островская А.В. Оценка степени потенциального риска лекарственных препаратов для плода. *Педиатрическая фармакология*. 2010; 7 (3): 78–81 [Sher S.A., Ostrovskaya A.V. Evaluation of potential risk posed by medications to the fetus. *Pediatric pharmacology*. 2010; 7 (3): 78–81 (in Russ.)].
27. Минайчева Л.И., Суханова Н.Н., Назаренко Л.П. и др. Случай редкой сбалансированной транслокации между хромосомами X и 13. *Медицинская генетика*. 2008; 5: 38–40 [Minajcheva L.I., Suhanova N.N., Nazarenko L.P. et al. Sluchaj redkoj sbalansirovannoj translokacii mezhdru hromosomami X i 13. *Medicinskaya genetika*. 2008; 5: 38–40 (in Russ.)].
28. Таалайбеков Н.Т., Ешиев А.М. Статистика рождаемости детей с врожденными пороками развития и использование современных технологий в реабилитации. *Молодой ученый*. 2016; 3 (107): 310–2 [Taalajbekov N.T., Eshiev A.M. Statistika rozhdaemosti detej s vrozhdennymi porokami razvitiya i ispol'zovanie sovremennyh tekhnologij v reabilitacii. *Molodoy uchenyj*. 2016; 3 (107): 310–2 (in Russ.)].
29. Mitchell D.A. Cleft lip/palate. Available at: <https://maxfacts.uk/diagnosis/a-z/cleft-lip-palate/detailed> [Accessed 1 February, 2021].
30. NHS. Cleft lip and palate. Available at: <https://www.nhs.uk/conditions/cleft-lip-and-palate/> [Accessed 1 February, 2021].
31. Mairaj K.A., Anthony H.B., Emanuela T. Epidemiology of Cleft Lip and Palate. InTech, 2017; 3–14. Available at: <https://www.intechopen.com/books/designing-strategies-for-cleft-lip-and-palate-care/epidemiology-of-cleft-lip-and-palate> [Accessed 1 February, 2021]. DOI: 10.5772/67165
32. Чернышева В.В. Состояние природной среды, Техносфера и экологическая политика Китая. *Вестник ТГУ*. 2008; 2: 60–75 [Chernysheva V.V. Sostoyanie prirodnoj sredy, Tekhnosfera i ekologicheskaya politika Kitaya. *Vestnik TGEU*. 2008; 2: 60–75 (in Russ.)].
33. Сигарева Е.П., Сиволясова С.Ю., Муртузалиев С.И. Особенности брачных, семейных и миграционных намерений современной молодежи российского Кавказа. *Социодинамика*. 2018; 11: 3–44 [Sigareva E.P., Sivolyasova S.Yu., Murtuzaliev S.I. Osobennosti brachnyh, semejnyh i migracionnyh namerenij sovremennoj molodezhi rossijskogo Kavkaza. *Sociodinamika*. 2018; 11: 3–44 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.25136/2409-7144.2018.11.27735>
34. Рогожина Ю.С., Блохина С.И., Бимбас Е.С. К вопросу детализации классификаций врожденной расщелины верхней губы и нёба. *Проблемы стоматологии*. 2019; 4: 162–9 [Rogozhina Yu.S., Blokhina S.I., Bimbass E.S. Issue of detailing the classifications of congenital cleft upper lip and palate. *Actual problems in dentistry*. 2019; 4: 162–9 (in Russ.)]. DOI: 10.18481/2077-7566-2019-15-4-162-169
35. Токарев П.В. Совершенствование специализированной медицинской помощи и реабилитации детям с врожденными пороками развития челюстно-лицевой области в Республике Татарстан. Дис. ... канд. мед. наук. Казань, 2019; с. 13–43 [Tokarev P.V. Sovershenstvovanie specializirovannoj medicinskoj pomoshchi i reabilitacii detyam s vrozhdennymi porokami razvitiya chelyustno-licevoj oblasti v Respublike Tatarstan. Dis. ... kand. med. nauk. Kazan', 2019; s. 13–43 (in Russ.)].
36. Игнатьева О.В. Врожденные расщелины верхней губы и нёба у детей в чувашской республике. *Современные проблемы науки и образования*. 2013; 3: 1–7 [Ignateva O.V. Congenital crevices of the upper lip and the palate of children in the chuvash republic. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2013; 3: 1–7 (in Russ.)].
37. Шибельгут Н.М., Литовченко Е.В., Горбунова Е.Ю. и др. Синдром Пьера Робена у новорожденного – клинический случай. *Мать и дитя в Кузбассе*. 2014; 3: 64–6 [Shibelgut N.M., Litovchenko E.V., Gorbunova E.J. et al. Clinical case of pierre robin's syndrome in a newborn child. *Mother and Baby in Kuzbass*. 2014; 3: 64–6 (in Russ.)].
38. Водолацкий В.М., Соломатина Г.Н. Распространенность зубочелюстных аномалий и деформаций и дефектов звукопроизношения у детей. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2010; 1 (33): 56–9 [Vodolatski V.M., Solomatina G.N. Prevalence of dento-alveolar anomalies, deformities and defects of pronunciation in children. *Journal of Volgograd State Medical University*. 2010; 1 (33): 56–9 (in Russ.)].
39. Аверьянов С.В., Чуйкин С.В., Чуйкин О.С. и др. Экологические факторы возникновения зубочелюстных аномалий. *Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук*. 2015; 12 (6): 57–61 [Aver'yanov S.V., Chujkin S.V., Chujkin O.S. et al. Ekologicheskie faktory vozniknoveniya zubochelestnyh anomalij. *Aktual'nye problemy gumanitarnyh i estestvennyh nauk*. 2015; 12 (6): 57–61 (in Russ.)].

40. Исаков Л.О., Ушницкий И.Д., Максимова Н.Р. и др. Медико-генетические и эпидемиологические аспекты врожденных расщелин верхней губы и/или нёба у детей Якутии. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2007; 22 (2): 90–2 [Isakov L.O., Ushnitskij I.D., Maksimova N.R. et al. Genetical and epidemiological aspects of upper lip and palate cleft of children in Yakutia. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2007; 22 (2): 90–2 (in Russ.)].

SPECIFIC FEATURES OF THE ETIOLOGY AND PATHOGENESIS OF CLEFT LIP AND PALATE OF THE MAXILLOFACIAL AREA

O. Dudnik, Candidate of Medical Sciences; **Professor A. Mamedov**, MD; **D. Bille**; **A. Chertikhina**; **A. Beznosik**

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia

Cleft lip and palate (CLP) is one of the most prevalent pathologies of the maxillofacial region. Nowadays, knowledge about the various etiopathogenetic factors of this pathology and their prevalence plays an important role, which will help not only in early diagnosis and counseling of expectant parents, but also in planning an interdisciplinary approach to diagnosis and treatment.

The aim of the study was to identify etiological risk factors and the mechanism of CLP development, as well as to analyze the frequency of this pathology. The information analysis of 40 sources of domestic and foreign literature for the period from 2003 to 2019 was carried out. A close relationship between etiological risk factors and the birth rate of children with CLP was revealed.

Key words: cleft lip, cleft palate, etiology, pathogenesis, prevalence.

For citation: Dudnik O., Mamedov A., Bille D. et al. Specific features of the etiology and pathogenesis of cleft lip and palate of the maxillofacial area. *Vrach*. 2021; 32 (2): 16–22. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-02-03>

Об авторах/About the authors: Dudnik O.V. ORCID: 0000-0001-7150-9216; Mamedov A.A. ORCID: 0000-0001-7257-0991; Bille D.S. ORCID: 0000-0002-8222-5419; Chertikhina A.S. ORCID: 0000-0003-1798-9487; Beznosik A.R. ORCID: 0000-0001-6878-8410