

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР ОХРАНЫ МАТЕРИНСТВА И ДЕТСТВА  
ПРИ МИНИСТЕРСТВЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ**

На правах рукописи  
УДК 618.3:616.8-009.24:618.5-08(575.2)

**ДЖАМАНКУЛОВА ФАТИМА СЕЙДАЛИЕВНА**



**ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ РАЗВИТИЯ ПЛОДОВ И  
НОВОРОЖДЕННЫХ У ЖЕНЩИН В СОВРЕМЕННЫХ  
УСЛОВИЯХ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ**

14.01.01 – акушерство и гинекология

Диссертация на соискание  
ученой степени доктора медицинских наук

**Научный консультант:**  
доктор медицинских наук,  
профессор М.С. Мусуралиев

**Бишкек - 2022**

# СОДЕРЖАНИЕ

<b>СОДЕРЖАНИЕ</b>	2-3
<b>ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ</b>	4-5
<b>ВВЕДЕНИЕ</b>	6-13
<b>ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ</b>	14-58
1.1. Современное состояние проблемы врожденных пороков развития	14-19
1.2. Этиологические факторы формирования врожденных пороков развития	19-40
1.2.1. Медико-социальные факторы формирования врожденных пороков развития	23-28
1.2.2. Роль инфекции и иммунологические аспекты формирования врожденных пороков развития	28-35
1.2.3. Роль экологии и техногенной нагрузки в формировании врожденных пороков развития	35-40
1.3. Прогнозирование и профилактика врожденных пороков развития	40-58
1.3.1. Прогнозирование врожденных пороков развития	40-43
1.3.2. Основные методы профилактики врожденных пороков развития	44-58
<b>ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b>	59-75
2.1. Объект исследования	59-65
2.2. Методы исследования	65-75
<b>ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ</b>	76-201
3.1. Эпидемиология врожденных пороков развития детей Кыргызской Республики	76-103
3.1.1. Анализ частоты, динамики, распространенности и заболеваемости врожденными пороками развития детей	76-84
3.1.2. Особенности структуры врожденных пороков развития плодов и новорожденных	84-103
3.2. Оценка факторов риска формирования врожденных пороков развития плодов и новорожденных у женщин	103-169
3.2.1. Социальные факторы риска формирования врожденных пороков развития плодов и новорожденных у женщин	104-107
3.2.2. Медицинские факторы риска формирования врожденных пороков развития плодов и новорожденных у женщин	107-133
3.2.3. Роль инфекции матери в формировании врожденных пороков развития плодов	133-145

3.2.4. Связь формирования врожденных пороков развития плодов с сезонным фактором и техногенной нагрузкой женщин	145-169
3.3. Оценка эффективности мероприятий по профилактике врожденных пороков развития плодов и новорожденных у женщин	169-201
3.3.1. Особенности профилактики врожденных пороков развития плода фоллиевой кислотой у женщин	169-175
3.3.2. Оценка возможностей УЗИ диагностики врожденных пороков развития плода у женщин	176-187
3.3.3. Диагностическая роль биохимических маркеров при дефекте заращения нервной трубки плода	187-196
3.4. Оценка значимости факторов риска формирования врожденных пороков развития плода у беременных женщин и их ранжирование	196-201
<b>ГЛАВА 4. КОНЦЕПЦИЯ ПРОГНОЗА ВЕРОЯТНОСТИ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ ПЛОДА У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН</b>	202-213
4.1. Компьютерная система анализа и прогнозирования вероятности возникновения врожденных пороков развития плода у беременных женщин	202-205
4.2. Разработка прогностической модели вероятности возникновения врожденных пороков развития плода у беременных женщин и оценка ее значимости	206-213
<b>ГЛАВА 5. ПРОГРАММА ПРОФИЛАКТИКИ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ ПЛОДОВ И НОВОРОЖДЕННЫХ У ЖЕНЩИН КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ</b>	215-223
Разработка программы профилактики врожденных пороков развития плодов и новорожденных у женщин	215-217
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ</b>	224-227
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ</b>	227-229
<b>СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ</b>	230-264
<b>ПРИЛОЖЕНИЕ</b>	265-277

## ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АФП – альфафетопротеин
- БМ – биохимические маркеры
- ВЗОМТ – воспалительные заболевания органов малого таза
- ВПР – врожденные пороки развития
- ВППР – врожденные пороки развития плода
- ВПСС – врожденные пороки сердечно-сосудистой системы
- ВУГП – внутриутробная гипоксия плода
- ВУИ – внутриутробная инфекция
- ДА – диоксид азота
- ДИ – доверительный интервал
- ДНТ – дефект нервной трубки
- DS – диоксид серы
- E<sub>3</sub> – неконъюгированный эстриол
- ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
- ИФА – иммуноферментный анализ
- IgM – иммуноглобулин M
- IgG – иммуноглобулин G
- КМС – костно-мышечная система
- КР – кыргызская республика
- МВПР – множественные врожденные пороки развития
- МВС – мочевыделительная система
- НМЦ – нарушение менструального цикла
- НИПТ – неинвазивный пренатальный тест
- ОА – оксид азота
- ОЗ МЗ – организации здравоохранения министерства здравоохранения
- ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция
- ОШ – отношение шансов



ПД – пренатальная диагностика  
ПДК – поглощенная доза ксенобиотика  
ПС – половая система  
ПЦР – полимеразоцепная реакция  
PRISCA – компьютерная программа для диагностики риска врожденных патологий плода  
СЗРП – синдром задержки развития плода  
УГИ – урогенитальная инфекция  
УЗИ – ультразвуковое исследование  
ФК – фолиевая  
ФПН – фето-плацентарная недостаточность  
F – формальдегид  
ХГЧ – хорионический гонадотропин человеческий  
ЦНС – центральная нервная система  
ЦСМ – центр семейной медицины  
ЦЭЗ – центральное электронное здравоохранение  
ЧЛА – челюстно-лицевые аномалии  
ЭПУ – эффективное перинатальное управление  
Э<sub>3</sub> – не конъюгированный эстриол

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность темы диссертации.** Врожденные пороки развития представляют одну из актуальных проблем здравоохранения и государства, так как занимают значительный вес в структуре причин младенческой смертности, детской инвалидности и относятся к числу наиболее серьезных отклонений в состоянии здоровья детей [28, 189, 284, 299]. Их доля в структуре младенческой смертности достигает 35–40% [35, 72, 239]. По данным ВОЗ врожденные пороки развития встречаются у 4,0-6,0% новорожденных. Результаты мониторинга Российской Федерации и ее регионов, а также стран ближнего зарубежья указывает на рост частоты врожденных пороков развития [22, 33, 71,75, 139, 214].

В Кыргызстане проблема рождения детей с наследственными и врожденными заболеваниями особенно актуальна, так как страна характеризуется относительно высоким уровнем рождаемости и младенческой смертности. По данным официальной статистики за последние годы наблюдается рост частоты врожденных пороков развития в структуре младенческой смертности: от 26,8 в 2009 года до 30,1 на 10 000 родившихся живыми в 2017 году [90]. Высокий уровень заболеваемости и инвалидности детей по причине пороков развития. Так, заболеваемость детей от 0 до 14 лет врожденными пороками развития за 2016 год составила 165,4 на 100 000, а инвалидность 21,9. Анализ инвалидности при врожденных аномалиях показал устойчивый рост данной патологии в 1,6 раза [178].

В то же время, действующая в нашей республике система учета врожденных пороков развития не совсем удовлетворяет современным условиям. Практически отсутствуют сведения о частоте и структуре пороков развития среди абортусов, что затрудняет получение сведений об истинном числе врожденных пороков развития. В стране отсутствует единая система учета нозологических форм, подлежащих обязательной регистрации, что не позволяет отразить истинную картину распространенности и структуры врожденных пороков

развития в республике. Имеется единичная работа по сравнительной оценке частоты и динамики врожденных пороков развития новорожденных по Кыргызской Республике за период 1990-1997 гг. [218].

На сегодняшний день доказана мультифакториальность формирования врожденных пороков развития плода [6,17, 62, 69, 122, 202, 215]. Однако, распространенность инфекций, их этиологическая структура, экологическая ситуация различные для каждого региона. Большинство проведенных исследований касаются изучения вопросов влияния экологического неблагополучия на беременную женщину, на формирование осложнений беременности и родов, фето-плацентарный комплекс, состояние плода и новорожденных [130, 175, 219]. В основном они отражают только факты частоты наблюдаемой патологии в экологически неблагоприятных условиях в сравнении с более благополучными регионами, без учета индивидуальной антропогенной нагрузки на женщину в течение беременности и влияния ее на возникновение пороков развития плода.

Несмотря, на возможность предупреждения формирования врожденных пороков развития на этапе прегравидарной подготовки и антенатального наблюдения, методы их прогнозирования недостаточно информативны. Поэтому изучение влияния комплекса факторов с оценкой ранговой значимости риска для прогнозирования врожденных пороков развития плода является актуальным.

Таким образом, высокие показатели частоты рождения детей с врожденными пороками развития и тенденция их роста, определили необходимость разработки программы, направленной на оптимизацию профилактики, перинатальной диагностики и прогнозирования их.

Все вышеизложенное обусловило определение актуальности проблемы, цель и задачи настоящего исследования.

**Связь темы диссертации с приоритетными научными направлениями, крупными научными программами (проектами), основными научно-исследовательскими работами, проводимыми образовательными и научными учреждениями.**

Данная диссертационная работа проводилась в соответствии с планом комплекс НИР Национального центра охраны материнства и детства «Роль антропогенной нагрузки в формировании патологии репродуктивной системы (прогнозирование и пути профилактики)» № гос. регистрации 0005573.

**Цель исследования.** Научно обосновать и разработать программу профилактики врожденных пороков развития плодов и новорожденных у женщин в современных условиях Кыргызской Республики.

**Задачи исследования:**

1. Изучить частоту, динамику и структуру врожденных пороков развития плодов и новорожденных у женщин Кыргызской Республики, а также особенности их распространения.

2. Определить факторы риска формирования врожденных пороков развития плодов и новорожденных у женщин.

3. Оценить эффективность профилактических мероприятий и пренатального скрининга врожденных пороков развития плодов у женщин.

4. Определить прогностические предикторы вероятности реализации врожденных пороков развития плодов и новорожденных у женщин. Разработать модель прогнозирования вероятности возникновения врожденных пороков развития плодов у женщин.

5. Научно обосновать и разработать программу профилактики врожденных пороков развития плодов и новорожденных у женщин Кыргызской Республики.

**Научная новизна полученных результатов.**

1. Впервые проведено клинико-эпидемиологическое исследование частоты, динамики, структуры и распространенности врожденных пороков развития плодов и новорожденных у женщин Кыргызской Республики за последние 10 лет, а также заболеваемости детей от 0 до 14 лет. Среднесрочное прогнозирование частоты врожденных пороков развития в стране методом линейной регрессии показало повышение ее в ближайшие годы.

2. Впервые установлено различие регистрации врожденных пороков

развития обязательного учета между официальной статистикой и клинико-эпидемиологическим исследованием, которое обусловлено различным подходом регистрации их среди популяции.

3. Уточнены и дополнены современные представления о формировании врожденных пороков развития плодов и новорожденных у женщин на основании доказательной характеристики медицинских, социальных и экологических факторов риска.

4. Впервые установлен низкий уровень первичной и вторичной профилактики врожденных пороков развития плодов и новорожденных у женщин Кыргызской Республики. Определены факторы, влияющие на качество пренатальной диагностики, и весомая роль отсутствия профилактики фолиевой кислотой женщин в реализации формирования врожденных пороков развития у плодов.

5. Впервые определены прогностические предикторы, обуславливающие вероятность возникновения ВПР плодов у женщин кыргызской популяции и разработана математическая модель прогнозирования вероятности возникновения врожденных пороков развития плодов у женщин на этапе раннего антенатального наблюдения.

6. Разработана новая научная концепция профилактики врожденных пороков развития плодов и новорожденных у женщин и предложено ее использование в практическом здравоохранении.

**Практическая значимость полученных результатов.** Предложен новый подход к изучению частоты врожденных пороков развития в республике, который заключается в изучении распространенности пороков, как среди новорожденных, так и среди плодов, а также дополнение в Республиканский регистр по мониторингу пороков развития обязательного учета.

Для практического здравоохранения определены и ранжированы медико-социальные и экологические факторы, предрасполагающие формированию врожденных пороков развития у плодов.

В целях совершенствования профилактики врожденных пороков развития плода у женщин оптимизированы первичная и вторичная профилактика. Для первичной профилактики врожденных пороков развития плода у женщин предложен модифицированный алгоритм профилактики до и после зачатия. Для вторичной профилактики усовершенствованы диагностические мероприятия пренатального скрининга врожденных пороков развития плода у женщин. Определены прогностические предикторы, способствующие возникновению врожденных пороков развития плодов у женщин кыргызской популяции. Разработана и предложена математическая модель прогнозирования, которая представляет возможность предсказывать индивидуальную вероятность возникновения врожденных пороков развития плодов у женщин по совокупности имеющихся предикторов.

Для практического здравоохранения разработана и предложена программа по профилактике врожденных пороков развития плодов и новорожденных у женщин, включающая модифицированный алгоритм профилактики, прогностический и организационно-функциональную модели на всех уровнях организаций здравоохранения Министерства здравоохранения Кыргызской Республики. Модифицированный алгоритм по профилактике и прогнозированию врожденных пороков развития плода у женщин с факторами риска внедрены в Центры семейной медицины № 8 (акт внедрения от 30.11.18 г.) и № 1 (акт внедрения от 05.12.18 г.) г. Бишкек, учебный процесс кафедры акушерства и гинекологии № 1 Кыргызской государственной медицинской академии имени И. К. Ахунбаева (акт внедрения от 10.12.18 г.) и кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии Кыргызского государственного института переподготовки и повышения квалификации имени С. Б. Даниярова (акт внедрения от 12.12.18 г.), и в Центре семейной медицины Иссык-Кульский Объединённой Областной Больницы (акт внедрения от 27.12.19 г.).

#### **Экономическая значимость полученных результатов.**

Предложенная программа имеет медико-социальную эффективность. Внедрение полученных результатов предотвратит возникновение врожденных

пороков развития плодов у женщин, позволит своевременное их выявление и тем самым обусловит снижение частоты рождения детей с врожденными пороками развития, детей инвалидов, затраты на их лечение и их реабилитацию.

### **Основные положения диссертации, выносимые на защиту:**

1. Популяционная частота врожденных пороков развития плодов и новорожденных у женщин Кыргызской Республики за последние 10 лет составила 16,1 на 1000 родившихся детей и сохраняет тенденцию к росту. В структуре младенческой смертности ВПР определяют одну из ведущих позиций. Впервые в жизни зарегистрированная заболеваемость врожденными пороками развития детей от 0 до 14 лет составила 126,0 на 100 000 детского населения и имеет тенденцию роста.

2. Частота пороков развития обязательного учета высокая (57,4%). Различие регистрации врожденных пороков развития обязательного учета между официальной статистикой и клинико-эпидемиологическим исследованием обусловлено различным подходом регистрации их среди популяции и отсутствием регистрации элиминированных плодов. Официальной статистикой не проводится учет таких пороков развития обязательного учета, как МВПР, диафрагмальная грыжа, редукционные пороки конечностей, атрезия anus, гастрошизис, транспозиции крупных сосудов, агенезии почек и гипоспадия.

3. Перинатальные потери женщин с врожденными пороками развития плодов и новорожденных обусловлены мертворождением и смертностью новорожденных в раннем неонатальном периоде.

4. Индивидуальный риск вероятности возникновения врожденных пороков развития плодов у женщин кыргызской популяции определяется совокупностью прогностических предикторов: отсутствие профилактики фолиевой кислотой, поздний прием фолиевой кислоты, существующая анемия до беременности, ОРВИ с лихорадкой в раннем сроке гестации, сезон зачатия в зимний или летний периоды. Разработанная математическая модель позволяет

более чем в 80% случаев прогнозировать вероятность возникновения врожденных пороков развития плодов у женщин группы риска на этапе раннего антенатального наблюдения.

5. Разработанная программа основывается на мероприятиях государственной политики по укреплению здоровья и повышения социального статуса населения репродуктивного возраста, витаминпрофилактике и пренатальному скринингу, подготовке врачей и оснащением аппаратурой высокой диагностической способностью, внедрении современных прогностических и организационно-функциональных моделей, а также модифицированного алгоритма профилактики врожденных патологий плода и новорожденных.

**Личный вклад соискателя.** Соискателем лично определены цель и задачи настоящего исследования, разработана программа и методические подходы для их решения, обоснованы направления, выбраны объекты и методы исследований, определены их объемы, проведен сбор информации, статистическая обработка, анализ и интерпретация полученных результатов. Лично автором разработаны программа, алгоритм профилактики, прогнозирование и организационно-функциональная модель преемственности и взаимодействий ОЗ МЗ КР, а также практические рекомендации. Кроме того, соискатель лично проводила обобщение и научную оценку полученных результатов, написание и оформление рукописи, подготовку публикаций по выполненной работе.

**Апробации результатов диссертации.** Основные положения и результаты диссертационной работы доложены и обсуждены на: 2-м съезде акушеров - гинекологов, педиатров и детских хирургов Кыргызстана (Бишкек, 2010); 3-м съезде акушеров - гинекологов, педиатров и детских хирургов Кыргызстана (Чолпоната, 2015); Международной конференции репродуктологов (Алматы, 2015); научно-практической конференции, посвященной 55-летию Национального центра охраны материнства и детства



Кыргызстана (Бишкек, 2016); Конгрессе педиатров стран СНГ «Ребенок и общество: проблемы здоровья, развития и питания» (Бишкек, 2016).

#### **Полнота отражения результатов диссертации в публикациях.**

По теме диссертации опубликовано 14 печатных работ из них 8 статей - в изданиях, рекомендованных ВАК КР и 6 статей - в зарубежных изданиях, индексируемых системой РИНЦ.

#### **Структура и объем диссертации.**

Диссертационная работа изложена на 277 страницах и состоит из введения, обзора литературы, материала и методов исследования, результатов собственного исследования, заключения, рекомендаций для практического здравоохранения и приложений. Результаты собственного исследования изложены в 5 главах и заключениях. Работа иллюстрирована 52 таблицами, 24 рисунками и 5 приложениями. Библиографический указатель содержит 325 источников, из них зарубежных авторов 101.

# ГЛАВА 1.

## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### **1.1. Современное состояние проблемы врожденных пороков развития**

По данным ВОЗ ежегодная частота рождения детей с врожденными пороками развития детей составляет 4-6%. В последние годы наблюдается рост частоты врожденных пороков развития новорожденных [12, 17, 21, 49, 71, 158, 226, 300, 307]. В 50% случаях это летальные и тяжелые пороки, которые требуют хирургической коррекции. Многие из выживших детей приобретают стойкую инвалидность, что требует значительных моральных и материальных затрат со стороны родителей и государства. В Европе по обобщенным данным суммарная частота врожденных пороков развития варьирует от 10,3 до 32,3 на 1000 новорожденных. EUROCAT за 2003-2007 годы зарегистрировал общую распространенность основных врожденных аномалий 23,9 на 1000 рождений [251]. В Соединенных Штатах около 3% детей рождаются пороками развития [265]. По данным систематического обзора и мета - анализа за последние годы повсеместно наблюдается рост распространенности врожденных пороков развития сердечно-сосудистой системы, составивший 9,1 на 1000 живорождений [312]. Высокая распространенность этой врожденной патологии зарегистрирована в Азии (9,3 на 1000 живорождений). В то же время, наблюдается снижение врожденных пороков развития в ряде стран. Так, по данным эпидемиологического исследования 2012г. общая распространенность врожденных пороков развития составила 15,8 на 10 000 живорождений [256]. В Республике Казахстан снижение частоты врожденных пороков развития новорожденных произошло с 13,9 до 10,6 на 1000 новорожденных [36]. К странам с низким показателем врожденных пороков развития из ближнего зарубежья можно отнести Белоруссию, с частотой 2,5 на 1000 родившихся.

Согласно результатам исследования EUROCAT, общая частота врожденных пороков развития детей не должна быть ниже 20 на 1000 живорождений, в противном случае имеет место неполное выявление или недоучет пороков развития [250].

Одной из главных задач в системе охраны материнства и детства является снижение младенческой смертности и заболеваемости. В настоящее время врожденные пороки развития становятся ведущей патологией в структуре причин мертворождаемости, младенческой смертности, детской заболеваемости и инвалидности [61, 114, 182, 189, 190, 191, 238]. В странах с высоким уровнем медицинской помощи при низких показателях младенческой смертности (6,7-8,5‰) врожденные пороки и наследственные заболевания занимают первое место в структуре причин младенческой смертности, причем не за счет истинного повышения их частоты, а в связи со снижением смертности от другой детской патологии [240, 251]. В Соединенных Штатах физические пороки развития являются причиной более 20% случаев младенческой смертности [268]. Врожденные пороки развития в 2015 г. привели к гибели около 628 000 детей [234]. Наибольшей причиной смерти явились врожденные пороки сердца и дефекты нервной трубки [264, 265]. От 7% до 10% всех детей с врожденными пороками развития потребуется медицинская помощь для обследования и лечения [277]. Во многих странах СНГ в структуре младенческой смертности врожденные пороки развития стабильно занимают второе место после «отдельных состояний перинатального периода» [39, 105, 113, 129, 191]. В том числе и в России в структуре причин младенческой смертности врожденные пороки развития занимают второе место, при этом более чем в 42% случаев смертность прямо или косвенно связана с пороками развития [72]. За последнее десятилетие возросла частота врожденных аномалий среди новорожденных и детей [12, 53, 99, 136]. Выявленную тенденцию роста исследователи объясняют истинным ростом заболеваемости и региональными особенностями, разными подходами к исследованию и улучшением выявления за счет совершенствования

диагностики врожденных пороков развития [16, 38, 181]. Среди причин перинатальной смертности врожденные пороки развития и хромосомные нарушения являются одной из основных причин [35, 166, 239].

Длительное и сложное этапное лечение больных с врожденными пороками развития, реабилитация и социальная помощь детям-инвалидам требуют значительного времени, финансовых и материально-технических ресурсов и представляет собой не только медицинскую, но и социальную проблему [207]. В детских стационарах Европы примерно 30% коек заняты больными с теми или иными видами пороков развития и наследственными заболеваниями [55]. Оценивая влияние заболеваемости врожденными пороками развития на демографическую ситуацию, исследователи отмечают, что случаи данной патологии уменьшают ожидаемую продолжительность жизни [38, 217]. В структуре причин детской инвалидности врожденным порокам развития принадлежит второе место. Высокая социальная значимость врожденных пороков развития обусловлена и большим числом детей со стойким расстройством функций организма, т.е. инвалидизацией. Оценивая влияние заболеваемости врожденными пороками развития на демографическую ситуацию, исследователи отмечают, что случаи данной патологии уменьшают ожидаемую продолжительность жизни [38, 217]. В структуре причин детской инвалидности врожденным порокам развития принадлежит второе место. Высокая социальная значимость врожденных пороков развития обусловлена и большим числом детей со стойким расстройством функций организма, т.е. инвалидизацией. Оценивая влияние заболеваемости врожденными пороками развития на демографическую ситуацию, исследователи отмечают, что случаи данной патологии уменьшают ожидаемую продолжительность жизни [38, 217]. По данным некоторых авторов среди нозологических форм врожденных пороков развития, являющихся причиной инвалидности, преобладают пороки развития сердечно - сосудистой, костно-мышечной и нервной системы [53, 54]. Доля детей с нарушениями физического развития в группе врожденных пороков развития легких по данным Н.А. Галягиной составила 43,8% [56]. Еще одной особенностью врожденных пороков развития является трудность, а зачастую и бесперспективность лечения. Учитывая современные возможности медицины, считается, что до 60-80% врожденных пороков развития можно корректировать хирургическим путем. Так, по данным некоторых исследователей, выживаемость детей после хирургической коррекции атрезии пищевода составляет не более 53,8%, обструкции двенадцатиперстной кишки – 59,3%, кишечника – 1,5%, ануса – 82,9%, при гастрошизисе – 60%, омфалоцеле –

53,3% [117, 199]. Однако, летальность в этой группе пациентов еще остается достаточно высокой и составляет 55-85%.

Наукой доказано, что в каждой клетке человека около 30-40 тысяч пар генов, 1800 из них переходят из поколения в поколение, а еще 120 – передают болезни по наследственности. Удельный вес наследственной и врожденной патологии в структуре заболеваемости и смертности новорожденных и детей раннего возраста продолжает расти. Не менее 10% всех зачатий в человеческой популяции сопровождаются аномалиями развития, из которых 0,5% – хромосомные заболевания, 0,7% – молекулярная патология, 1,8% – полигенные наследственные заболевания и остальные 7% – наследственные предрасположения [165]. По данным других авторов моногенные заболевания встречаются у 5-14 детей, хромосомные болезни – у 4-7 детей, врожденные пороки развития – у 19-22 на 1000 новорожденных [31]. Многочисленные факторы, нарушающие формирование и развитие плода, определяют высокую частоту хромосомных aberrаций среди спонтанных аборт на ранних сроках (до 60% в первом триместре беременности) и мертворождений (5-10%), однако среди живорожденных детей эта часть патологии снижается до 0,6%. Среди различных типов врожденной и наследственной патологии тератогенные дефекты составляют до 3%, внутриутробные заболевания – 2,5%, близнецовость – 0,5%, мультифакторные заболевания – 23%, генетические – 28% и заболевания невыясненной этиологии – до 43% [26, 54]. Считается, что 10% врожденных пороков развития обусловлены действием вредных факторов окружающей среды, 10% – хромосомными изменениями, а остальные 80% носят смешанный характер.

Врожденные пороки развития представляют собой гетерогенную группу патологических состояний, различной этиологии: генетической, средовой и мультифакторной. Большинство врожденных пороков развития имеют мультифакторную этиологию, что подразумевает одновременное воздействие генетической предрасположенности, средовых и поведенческих факторов [16, 45, 70, 78, 195, 204, 259, 268, 269, 275]. Неблагоприятные производственные

(работа на предприятиях углеперерабатывающей промышленности) и бытовые факторы способствуют формированию врожденных пороков развития плода [215]. Учитывая нарастающие неблагоприятные сдвиги в экологии интерес, представляет проблема здоровья человека и окружающей среды [80]. Загрязнение среды обитания может приводить к мутационному прессингу, увеличивающему генетический груз в популяции, росту врожденных и наследственных заболеваний [27, 86, 183].

Об отсутствии тенденций к снижению общей частоты врожденных аномалий отмечают М. Loane и соавт. (2011). По мнению авторов, научные исследования относительно этиологических факторов и механизмов развития пороков, может в будущем изменить эту ситуацию [284]. Обобщая приведенные данные о росте частоты и инвалидности по причине врожденных пороков развития, следует констатировать факт, того, что врожденные пороки развития имеют больше медико-социальные факторы развития.

Основной причиной младенческой смертности в Кыргызской Республике является неонатальная смертность (74,0%). Неонатальная смертность обусловлена состояниями, связанными с недоношенностью (36,7%), асфиксией (42,1%), врожденными пороками развития (11,4%), инфекцией (7,8%) и другими состояниями. Факт возрастания частоты врожденных пороков развития в структуре младенческой смертности с другой стороны объясняется улучшением выявляемости их в антенатальном периоде с последующей элиминацией их в родовспомогательных учреждениях. В структуре врожденных пороков развития у детей в Кыргызской Республике установлен наибольший удельный вес пороков развития сердечно - сосудистой системы, нервной трубки, аномалии челюстно-лицевого аппарата, костно-суставного аппарата [6, 218]. В структуре же врожденных пороков развития плодов первые места заняли МВПР, пороки ЦНС, органов чувств и ВПСС. Среди мертворожденных детей частыми были врожденные пороки развития нервной трубки и МВПР.

Следует отметить, что в Кыргызской Республике до настоящего времени остаются неизученными популяционная частота, динамика, структура и пороки развития обязательного учета среди плодов и новорожденных. Имеется лишь единичное исследование, посвященное оценке роли и места врожденных пороков развития среди перинатальной смертности [219]. Отдельные работы посвящены изучению факторов риска возникновения врожденных пороков развития [121]. Нет данных о структуре и частоте врожденных пороков развития в различных регионах и городах страны, которые позволили бы говорить об особенностях формирования пороков и о наличии специфических тератогенных факторов в той или иной местности. Неоднозначные данные о частоте врожденных пороков развития, объясняется как особенностью их формирования в различных регионах, так и отсутствием единого методологического подхода для оценки данной патологии. Выявление и изучение особенностей формирования врожденных пороков развития в каждом конкретном регионе и определение эффективности профилактических программ возможно при проведении мониторинга ВПР. Использование мониторинговых программ позволяет решать целый ряд практических задач по улучшению здоровья населения [65, 112, 129, 284].

## **1.2. Этиологические факторы формирования врожденных пороков развития**

Человечество издавна изучает причины и факторы возникновения врожденных пороков развития. Ключ к возможным причинам искали в наследственности, возрасте, питании обеих родителей, ходе течения беременности и родов, эмоционально-психических травмах матери, возможной заразной природе недуга, во влиянии окружающей среды [208].

Многочисленные исследования указывают на множество причин возникновения аномалий развития плода [32, 41, 51, 77, 135, 197, 255, 303].

Случайную или спорадическую причину имеют более 50% случаев пороков развития, они имеют низкий риск рецидива. "Многофакторной" причиной, т.е. когда имеется сложное взаимодействие генетических аномалий с экологическими факторами риска, обусловлены 20-25% аномалий. Результатом влияния неблагоприятных факторов являются поломки генетического аппарата (мутации) и нарушения процессов морфогенеза на уровне клетки, ткани или органа. Выраженность вредного влияния тех или иных факторов на эмбрион или плод зависит не только от природы повреждающего агента, но и от того, на какой период эмбрионального развития приходится его действие. Еще 10-13% аномалий имеют чисто экологическую причину (например, инфекции, болезни или наркомания матери). 12-25% аномалий имеют генетическую причину.

По этиологическому признаку Г.И. Лазюк предлагает различать три группы врожденных пороков развития [197]:

- эндогенные - наследственно обусловленные пороки (генные и хромосомные)
- экзогенные - пороки развития, обусловленные повреждением эмбриона или плода тератогенными факторами
- мультифакторные (нарушения, вызванные совместным воздействием эндогенных и экзогенных факторов)

К эндогенным факторам относят стойкие изменения наследственных структур в гаметах или зиготе, возникшие вследствие мутаций. В зависимости от того, на каком уровне произошла мутация (гены или хромосомы), выделяют моногенные синдромы и хромосомные болезни. Данные факторы, действуя в период гаметогенеза или беременности, приводят к возникновению врожденных пороков, не нарушая структуру наследственного аппарата. К экзогенным факторам относят пороки, обусловленные повреждающим действием тератогенных факторов. Мультифакторные пороки развития имеют происхождение вследствие комбинированного воздействия генетических и экзогенных факторов. Тератогенные факторы могут вызывать генные мутации, хромосомные aberrации, ферментативные нарушения, приводить к гибели



клеток, уменьшению клеточного деления, аномалиям внутриклеточной активности и возникновению диспропорции клеточной миграции. Однако при одних и тех же вредных воздействиях на беременных женщин не у всех возникают дефекты развития плода. Этот факт связан с разной степенью генетически обусловленной чувствительностью организма на воздействие одних и тех же факторов [30, 287]. Воздействие повреждающего фактора в период имплантации приводит к гибели зародыша, а на стадии плацентации может вызвать формирование врожденных пороков развития плода. Представленные в научной литературе результаты экспериментальных исследований и клинических наблюдений свидетельствуют о том, что большинство пороков развития являются следствием эмбриопатий, когда повреждение происходит от 16-го дня оплодотворения до конца 4-й недели внутриутробной жизни. В этот период развития чувствительность к тератогенам максимальна [46]. Таким образом, формирование пороков развития происходит в том случае, когда тератогенные факторы действуют до окончания органогенеза.

Данные литературы, посвящённые изучению факторов риска врожденных пороков развития плода, являются противоречивыми и не до конца изученными. Большинство исследователей отводят существенную роль в развитии врожденных пороков развития экзогенным факторам [16, 202, 206, 215, 242, 268]. Наиболее частыми индуцирующими факторами пороков развития являются различные воздействия опасных производственных факторов, химические вещества и их соединения, альтернативное действие ионизирующего излучения и повреждающее действие инфекционных агентов [3, 30, 79]. Загрязняя окружающую среду и вызывая экзо-и эндогенный экологический дисбаланс, они оказывают, как правило, сочетанное действие: эмбриотоксическое, аллергизирующее, тератогенное [51, 86, 92, 170, 258]. Для мутагенного действия некоторых химических веществ характерно наличие определенного порога риска [25, 130]. В то же время большинство мутагенов обладают беспороговостью действия, т.е. даже при незначительных

количествах может наступить кумулятивный эффект индуцированного мутагенеза [31]. Индуцированный мутагенез, обусловленный действием средовых факторов различной природы, представляет угрозу для здоровья человека. С мутационными поражениями эмбриональных клеток связывают не менее 50-60% невынашивания беременности, из них до 20% прерываются в 1-м триместре [285]. Врождённые пороки сердца в большинстве случаев обусловлены действием экзогенных факторов, к которым относят радиацию, вирусные инфекции, лекарственные и химические вещества, тяжёлые металлы и в 10 % обусловлены наследуемыми хромосомными аномалиями или могут быть следствием моногенных мутаций [200]. Ионизирующее излучение (рентгеновские лучи, воздействие радиоактивных изотопов), кроме прямого действия на генетический аппарат, обладает токсическим эффектом и является причиной многих врожденных аномалий [159, 170]. Среди тератогенов, обладающих достоверным повреждающим воздействием на эмбрион и плод, особо выделяют лекарственные средства. Считают, что лекарственные вещества в процессе метаболизма могут приобретать тератогенные свойства [2, 271, 272, 294]. Доказан тератогенный потенциал витаминов при избыточном потреблении (витамин А более 700 мкг/день) [267, 273]. Другими авторами приоритет в возникновении пороков отводится вирусным инфекциям [32, 84, 127, 248, 323]. Рассматривая влияние биологических факторов, следует сказать, что любое заболевание (инфекционное) вследствие гипертермии, гипоксии, гормональной дискорреляции и др. является тератогенным фактором [291].

В настоящее время принята мультифакториальная модель развития врождённых пороков [20, 29, 46, 244]. Наблюдается перераспределение в рейтинге факторов риска возникновения пороков развития. Ведущими факторами риска рождения детей с врожденными пороками развития являются медико-социальные [1, 135, 138, 177]. Среди медико-социальных факторов риска значимыми отмечают ОРВИ в течение 1-го триместра беременности, повышенное артериальное давление, детей, родившихся вне брака, курение матери в период беременности [173, 242, 286, 291]. К факторам риска рождения

ребенка с врожденными пороками развития также относят ионизирующую радиацию [40, 168]. Некоторые исследователи указывают на уровень солнечной радиации, как фактора риска развития пороков у плода [102, 159].

На сегодняшний день выявление и оценка значимости факторов риска врожденных пороков развития является недостаточным. Оценивая действие факторов риска на организм матери и плода, следует учитывать, что они не являются изолированными, они действуют в комплексе и наслаиваются на наследственные факторы. Поэтому фрагментарные исследования не могут дать полноту значимости средовых факторов в развитии врожденных пороков. Необходимо комплексное изучение факторов риска с определением ранговой значимости каждого из них в реализации пороков развития [161].

Обобщая вышесказанное, можно сделать вывод о том, что в научной литературе существуют разноречивые мнения о причинах и факторах развития врожденных пороков. Это предполагает необходимость проведения исследований и в нашей Республике, где наблюдается рост частоты этой патологии для прогнозирования и разработки эффективных методов профилактики возникновения врожденных пороков развития у детей.

### **1.2.1. Медико-социальные факторы формирования врожденных пороков развития**

К факторам риска, обладающим определенной угрозой возникновения отклонений от нормального хода эмбриогенеза, относятся социальные, медицинские, демографические и экономические [57, 69, 75, 107]. К социально-биологическим факторам отнесены: возраст матери до 18 лет и выше 35 лет, возраст отца старше 40 лет, неполноценное питание.

В плане развития врожденных пороков у плода возраст родителей является важным фактором риска. При этом ведущее значение имеет старение половых клеток – предшественников яйцеклеток и сперматозоидов и «перезревание» гамет [184, 197]. Старение половых клеток сводится в основном к увеличению частоты мутаций, это связано с тем, что к концу

репродуктивного периода снижается активность различных ферментов и интенсивность обмена веществ, это создает худшие условия для репарации мутационных повреждений половых клеток. Кроме того, увеличивается повреждаемость яйцеклеток и снижается резистентность хромосом к химическим мутагенам. Задержка овуляции или оплодотворения у женщины приводит к нарушениям развития зародыша. Основным механизмом тератогенного «перезревания» яйцеклеток, является не расхождение хромосом, что в дальнейшем проявляется анеуплоидией. Не исключаются и другие механизмы, в частности нарушение миграции и плацентации, обусловленные гормональными расстройствами, а также полиспермное оплодотворение, наблюдаемое при задержке сперматозоидов в половых путях. Материнство в зрелом возрасте повышает риск хромосомных аномалий в то время, как в молодом возрасте повышает риск врожденных пороков развития [205, 228, 263, 271]. О повышении риска пороков развития плода у слишком юных и пожилых матерей указывают отечественные и зарубежные исследователи [14, 75, 228, 325]. Характер зависимости частоты порока развития от возраста отличается для разных видов врожденных пороков развития [309]. Установлена связь между врожденной расщелиной губы и ахондроплазией и увеличением возраста отца. У возрастных отцов ДНК половых клеток мутируют гораздо более быстрыми темпами, чем женские половые клетки [229, 311]. У матерей старшей возрастной группы увеличена частота рождения детей с геномными мутациями – трисомии. Несмотря на низкий риск хромосомного дефекта в молодом возрасте, преобладание числа пороков объясняется наследственным фактором, а также низким уровнем прегравидарной подготовки [75, 190]. Нередко беременность наступает после 30 лет при применении различных вспомогательных репродуктивных технологий (стимуляция овуляции, экстракорпоральное оплодотворение). Такая беременность сохраняется любой ценой, что создает условия для закрепления в популяции предрасположенности к наследственным и врожденным заболеваниям [34].

Определенную роль в развитии врожденных пороков относят социально-гигиеническим факторам: как курение и алкоголизм матери, уровень образования родителей и профессиональные вредности [9, 286, 290]. Непосредственно врожденные дефекты связаны с воздействием гипоксии и карбоксигемоглобинемией, которые возникают под действием угарного газа табачного дыма. Проведенные исследования в Швеции и Шотландии показали повышение вероятности множественных пороков развития у матерей, куривших во время беременности [242]. Алкоголь оказывает прямой токсический эффект на клетки, что является причиной структурных нарушений в закладке органов и систем и может привести к их гибели. В литературе мы встретили исследование, которое сообщало о роли профессиональных вредностей родителей, как фактора риска развития врожденных пороков [62, 158]. Среди профессиональных вредностей обнаружена связь врожденных пороков развития с промышленными чистящими средствами и растворителями при контакте матери во время беременности и для отца - контактов с выхлопными газами, работе на персональных компьютерах [176]. Исследователи отмечают неоднозначные случаи врожденных пороков развития в городской и сельской местности [44, 106, 161].

Несмотря на то, что низкий доход может оказаться косвенной детерминантой, пороки развития чаще проявляются в семьях и странах с недостаточными социально-экономическими ресурсами [163]. Согласно подсчетам ВОЗ, примерно 94% тяжелых пороков развития наблюдаются в странах со средним и низким уровнем дохода, где женщины зачастую не имеют доступа к достаточному количеству и достаточно хорошей пище и могут подвергаться воздействию какого-либо агента или фактора, например, инфекции или алкоголя, которые провоцируют или усиливают отклонения от нормального развития плода. Мета-анализ по данным отдельных исследований, которые были собраны в период с 1985 до 2008 года пришли к выводу, что существует корреляция между перинатальными невзгодами и неблагополучными районами [315]. Исследования показали, что «дети,

рожденные в семье с низким социально-экономическим статусом, скорее всего, рождаются преждевременно, с низкой массой тела, или с асфиксией, врожденными дефектами, алкогольным синдромом, или СПИДом» [236]. R.H. Bradley и R.F. Corwyn (2002) также предполагают, что врожденные расстройства возникают у матерей с недостатком питания, неправильным образом жизни, злоупотребляющей психоактивными веществами и «живущей в районе, который содержит неблагоприятные риски, влияющие на развитие плода».

Многими исследователями к медико-социальным факторам развития врожденных пороков отнесены состояние здоровья супругов (наследственные, соматические и гинекологические заболевания), социальные факторы (отсутствие зарегистрированного брака), отягощенный акушерский анамнез (самопроизвольные прерывания беременности, смерть ребенка в анамнезе), особенности течения настоящей беременности, уровень организации медико-генетической консультации, прегравидарной и периконцепционной подготовки к беременности, недостаточный уровень медицинской помощи [11, 41, 122, 270, 272].

Роль наследственно-генетического фактора в развитии врожденных пороков развития доказывают многочисленные исследования [136, 237, 240, 278, 285]. По данным ВОЗ, около 4-5% новорожденных страдают наследственной патологией. Хромосомными аномалиями обусловлены около 60% спонтанных аборт и до 20% прерываний в ранних сроках беременности. Высокий риск повторного рождения больного ребенка у матерей, имеющих больных детей [79]. Изменения наследственных структур возникают постоянно как, в процессе обычных физиологических функций организма (естественный мутагенез), так и в результате дополнительных воздействий на наследственные структуры физических, химических и биологических факторов (индуцированный мутагенез) [58, 153, 225, 276]. Индуцированный мутагенез, обусловленный действием средовых факторов различной природы, представляет угрозу для здоровья человека. В настоящее время установлено,

что около половины населения являются гетерозиготными носителями полиморфного аллеля С677Т в гене 5,10-метилентетрагидрофолат редуктазы (МТНFR), признанного одним из генетических факторов, предрасполагающих к формированию пороков развития у потомства. В литературе обсуждается мнение о том, что нарушение в фолатном цикле, в том числе обусловленное полиморфизмом С677Т в гене 5,10 метилентетрагидрофолат редуктазы [МТНFR] может приводить к повышенной вероятности развития дефектов нервной трубки, хромосомных аномалий и других врожденных пороков развития у потомства [131, 274]. При снижении функции МТНFR нарушается доставка и метаболизм потребляемой организмом фолиевой кислоты. Недостаток фолиевой кислоты, метаболиты которой действуют как коферменты в процессах биосинтеза аминокислот, ДНК и РНК, приводит к развитию гипергомоцистеинемии и нарушению митотической активности клеток в критических стадиях эмбриогенеза, что, возможно, способствует развитию пороков у плода. Полиморфизм и вариабельность по гену МТНFR отличаются у представителей разных популяций [7, 52, 131, 154]. Исследователями установлено, что гомозиготный ТТ и гетерозиготный генотип СТ полиморфного варианта С677Т гена МТНFR у матери, являются генетическим фактором риска формирования пороков развития (дефекты нервной трубки, множественных врожденных пороков развития и хромосомной патологии) у потомства.

Данные литературы свидетельствуют о влиянии гинекологических и соматических заболеваний матери на возникновение врожденных пороков развития [61, 81, 143]. К факторам риска высокой степени риска формирования пороков развития плода отнесены: обострение пиелонефрита, тонзиллита, бронхита, имевшие место в раннем сроке беременности, отягощенный анамнез хроническими воспалительными заболеваниями и нарушениями менструальной функции [63, 94, 95]. Среди других факторов риска формирования пороков развития отмечены: перенесенные женщиной до беременности сифилис и во время беременности вирусный гепатит А и ОРВИ [41, 114]. Установлена связь

факторов риска, способствующие формированию врожденных аномалий развития мочевой системы, как невынашивание, профессиональные вредности и курение во время беременности [112]. Приоритетными факторами риска формирования пороков развития ЦНС определены отягощенный наследственный анамнез матери, наличие урогенитальных инфекций и угроза прерывания беременности в I и II триместрах [146]. Исследователями установлен тератогенный эффект в группе заболеваний женщин для сахарного диабета, эндемического кретинизма, галактоземии и фенилкетонурии [64]. Решающую роль в патогенезе пороков при диабете играют гипогликемия и гипоинсулинемия, в качестве дополнительных факторов – гипоксия, сосудистые расстройства, нарушения жирового обмена и аминокислот.

В настоящее время установлена связь избыточной массы матери с формированием врожденных дефектов [258]. В то же время другие исследователи факторам риска врожденных пороков развития относят дефицит массы тела и анемию [49, 75].

### **1.2.2. Роль инфекции и иммунологические аспекты формирования врожденных пороков развития**

Актуальность изучения заболеваний, вызванных вирусами, обусловлена неблагоприятными последствиями, которые могут возникать при первичном заболевании женщины во время беременности [148, 149, 260, 306]. Вирусные и/или вирус-ассоциированные инфекции в структуре инфекционной заболеваемости гестационного периода определяют показатели перинатальной и неонатальной заболеваемости и смертности [77, 93, 103, 124, 126, 193]. Биологическим, в том числе инфекционным факторам посвящены многие исследования, свидетельствующие о роли ВУИ в происхождении пороков развития и тканевых дисплазий у детей [36, 104, 108, 125, 132, 133, 155]. Важной особенностью биологических факторов является отсутствие параллелизма между тяжестью течения инфекционного процесса у беременной и степенью поражения плода. Главным компонентом патогенного действия



вируса на клетки эмбриона или плода являются нарушение митоза инфицированных клеток, их цитолиз, хромосомные aberrации, то есть прямое цитопатическое, тератогенное или мутагенное действие. При прогрессировании инфекционного процесса и нарушении в системе комплемента нарушается барьерная функция плаценты, что приводит к развитию острой или хронической недостаточности. Острая недостаточность плаценты в большинстве случаев приводит к прерыванию беременности и гибели плода, а хроническая недостаточность обуславливает хроническую гипоксию и задержку роста и развития плода. В настоящее время доказана роль инфекционной патологии в генезе хронической плацентарной недостаточности [125]. Ведущее место занимает вирусная инфекция, приводящая к нарушению формирования сосудистого русла, недостаточности фаз инвазии трофобласта, парадоксальной функции клеток эндотелия и гипоксии. Изменение децидуальной перфузии дезорганизует компенсаторно-приспособительные реакции на тканевом, клеточном и молекулярном уровнях. При продолжительном или вторичном влиянии вирусного агента происходит чрезмерная активация компенсаторных механизмов, сменяющихся необратимыми изменениями в плаценте [211].

Внутриутробная инфекция характеризуется множественностью этиологических агентов и преобладанием неспецифических клинических проявлений [209]. К потенциально тератогенным вирусам относят цитомегаловирус, вирус краснухи, генитальный герпес и токсоплазмоз [43, 103, 111, 127, 180, 195, 249]. Для обозначения данной группы используются аббревиатуры «TORCH-комплекс» или «TORCH-инфекции»: Т – токсоплазмоз, О – другие инфекции (сифилис, гонококковая инфекция, гепатиты А и В, хламидиоз и др.), R – краснуха, С – цитомегаловирусная инфекция, Н — герпесвирусная инфекция. Перинатальные инфекции имеют более строгие фетальные последствия, когда они происходят в самом начале беременности, потому что инфекции первого триместра могут нарушить органогенез. Во-

втором и третьем триместре инфекции смогут причинить неврологическое ухудшения или ограничения роста. При латентном течении инфекции у беременных отмечается повышение частоты структурных аномалий хромосом с превалированием aberrаций хроматидного типа [83]. С utero инфекцией может быть связана гидроцефалия, microcephaly, изолированные асциты, перикардальные или плевральные излияния или hydrops nonimmune, хотя congenital инфекции также могут быть бессимптомны. В настоящее время установлено, что одной из причин развития врожденных пороков, поздних выкидышей являются цитомегаловирусная и герпетическая инфекция, как клинически выраженная, так и скрытого течения и вирусоносительство [31, 103, 123]. Характерной особенностью вирусной инфекции является способность долго сохраняться и репродуцировать в лейкоцитах циркулирующей крови. Частота передачи вируса плоду составляет 15-50%. По данным исследования Б.А. Какеева и Ж.А. Керималиевой (2006) выявлено значительное инфицирование беременных женщин ЦМВ: у 43,5% выявлены иммуноглобулин IgG и 28,7% IgM [98].

В современном этапе развития медицины достоверно доказан тератогенный эффект вируса краснухи [45, 47, 91, 93, 111]. Тератогенный эффект вируса краснухи проявляется при врожденных пороках развития сердца, ЦНС и зрения. Частота врожденной краснухи, как причины ВПСС составляет по разным данным от 1,3 до 2,4% [180]. В настоящее время в Республике Кыргызстан вакцинация против краснухи введена в календарь прививок. Тем не менее, циркуляция вируса краснухи среди населения продолжается. Поэтому роль вируса краснухи в этиологии развития врожденных пороков в условиях массовой вакцинации детей и подростков требует дальнейшего изучения.

Большое значение в структуре инфекционных пороков развития новорожденных имеет и внутриутробный токсоплазмоз [43, 96, 278, 288]. Врожденный токсоплазмоз чаще проявляется аномалиями развития ЦНС, органа зрения и других органов [249, 262]. Частота вертикальной передачи

токсоплазм увеличивается со сроком гестации [304]. Тяжесть инфекции плода обратно коррелирует со сроком инфицирования [35]. Истинные пороки развития не формируются, однако, в результате хронического менингоэнцефалита развиваются гидроцефалия и микроцефалия.

Одно из важных мест среди внутриутробных инфекций принадлежит герпесвирусным инфекциям [126]. Герпетическая инфекция этиологически связана с ВПГ-1 и ВПГ-2, которые имеют латентно-хроническое течение. По литературным данным тератогенное действие герпетической инфекции проявляется микро-, гидроцефалией, пороками сердца, катарактой, глухотой, а также многоводием и маловодием [127].

Ведущая роль в структуре вирусных инфекций, формирующих пороки развития, принадлежит цитомегаловирусной инфекции [145, 241, 248, 282, 283, 293, 296, 302, 322]. Цитомегаловирус является лидирующей причиной врожденной потери слуха [261]. У женщин во время беременности может произойти первичное заражение с высоким риском трансплацентарной передачи ЦМВ до 40-50 %, ВПГ - до 70 % [95]. В отличие от других инфекций группы TORCH, повреждения плода при ЦМВ инфекции могут развиваться в любом триместре беременности. Однако, наиболее серьезные поражения плода происходят при ЦМВ инфекции, приобретенной в первой половине беременности [109]. Проявления манифестного цитомегаловирусного синдрома зависят от сроков заражения [239, 285]. Инфицирование ЦМВ в первом триместре беременности приводит, как правило к тяжелым поражениям плода, прерыванию беременности и мертворождению, в третьем триместре – микроцефалии и интеллектуальным расстройствам. Поражение плода на ранних сроках беременности сопровождается рождением ребенка с разнообразными пороками развития: микроцефалией, микро - и макрогирией, гипоплазией легких, атрезией пищевода, аномалиями строения почек, увеитом с помутнением хрусталика, стекловидного тела, задними синехиями и субатрофией радужки. Вирус цитомегалии вызывает структурные изменения в коре головного мозга и задержку миелинизации белого вещества [287]. Среди

пороков периода органогенеза диагностируют аномалии желудочно-кишечного тракта, сердечно - сосудистой и бронхолегочной систем [307]. Установлена высокая летальность (61,4%) детей с пороками развития при врожденной цитомегаловирусной инфекции, чем при врожденном токсоплазмозе (34,8%), [30]. По данным патоморфологического анализа у детей с указанными инфекциями преобладают соответственно эмбриопатии и фетопатии. При врожденном токсоплазмозе на секции чаще верифицируются фетопатии ЦНС и глаз, при цитомегалии – пороки внутренних органов, в том числе пороки развития сердца, пневмопатии, аномалии желудочно-кишечного тракта и мочеполовых путей. Морфологическая картина умерших детей характеризуется полиорганностью поражения [211].

К факторам высокой степени риска формирования врожденных пороков развития плода отнесены и острые респираторные вирусные инфекции [169]. Для развивающегося зародыша и плода последствия перенесенного гриппа могут быть весьма неблагоприятны. Особенно, если болезнь происходит в ранние сроки беременности, в критические периоды развития плода, когда темп метаболических процессов в зародыше чрезвычайно велик, а иммунная защита еще не развита и часто приводят к аномалиям развития, множественным стигмам дисэмбриогенеза. Этот факт согласуется с данными исследователей, которые обнаружили ассоциацию заболевания матери, сопровождающиеся гипертермией (грипп, ОРВИ) с пороками сердца [140].

Иммунные системы матери и плода служат главным звеном в защите против инфекции [60, 149, 252]. Гуморальная супрессия является одним из сдерживающих факторов изоиммунных реакций, формирования гемолитической болезни новорожденного и другой перинатальной иммунной патологии [186]. Высокий уровень гуморальной иммуносупрессии способствует нарушению фето-плацентарного переноса иммунокомпетентных клеток от матери к плоду и наоборот, что приводит к появлению иммунодефицита в системе мать-плацента-плод. Последнее способствует инфекционным поражениям эмбриона и плода с последующим формированием

порока. Иммунная система беременных женщин с вирусной инфекцией имеет достоверное снижение общего количества лимфоцитов, субпопуляции Т - и В-лимфоцитов, указывающую на иммунную недостаточность [148]. Результатом инфекции и разрушения Т-лимфоцит хелперов является нарушение клеточного и гуморального иммунитета [146]. При рассмотрении вопроса о вертикальной трансмиссии очевидна роль иммунитета в случаях материнской инфекции. Продукция цитокинов отражает тяжесть воспалительного процесса, переход его на системный уровень, функциональную активность клеток иммунной системы. При вирусной инфекции увеличивается выработка противовоспалительных и провоспалительных цитокинов. Гуморальный иммунитет не только обладает защитным механизмом против приобретения материнской инфекции, а также модифицирует перинатальную трансмиссию. Классическим примером этой защиты является герпесвирусная инфекция. Известно, что иммуноглобулин класса G обладает способностью проникать через плаценту. Этот процесс, который начинается с 16-й недели беременности не характеризуется простой диффузией маленьких молекул, а представляет собой выборочный процесс. Некоторые IgG останавливаются на плацентарном уровне. Это достигается в результате высокого аффинитета рецепторов трофобластных клеток стромы плацентарных ворсинок. Большинство IgG матери передаются плоду в последние четыре недели беременности, что обеспечивает пассивный иммунитет для защиты впервые недели вне утробной жизни. Гуморальный иммунитет к вирусу герпеса является защитным. Первичная герпесвирусная инфекция составляет 50% риска неонатальной инфекции. При рецидивирующей герпесвирусной инфекции риск трансмиссии во время родов составляет 5-8% [114]. Цитомегаловирусная инфекция является примером, когда бывшая иммунизация не обеспечивает достаточной защиты от реинфекции и/или риска трансмиссии плоду во время беременности.

Имуноглобулин класса M активно синтезируется на ранних сроках инфекционного процесса. Из-за своей большой молекулярной массы и крупной молекулы IgM практически не проникает через сосудистую стенку и проявляет

свою активность в основном в кровеносном русле. Иммуноглобулин М не проникает через плаценту, поэтому присутствие у плода IgM указывает на его реакцию на инфекцию. Это наблюдается в случаях врожденных инфекций: краснухи и цитомегаловируса [195]. Присутствие специфического IgM вполне надежный показатель острой инфекции у беременной, и титры антител IgM могут сохраняться месяцы [314]. В случае первичного заражения герпес-вирусами при нормально функционирующей иммунной системе запускаются последовательные реакции, индуцирующие формирование специфического иммунитета в течение 14-28 дней. Происходит стимуляция В-лимфоцитов. Они вырабатывают сначала IgM с небольшой специфичностью и большой контактирующей поверхностью. Затем появляется клон В-клеток, способных вырабатывать высокоспецифичные IgG. В начале первичной инфекции обнаруживаются низкоавидные IgG (непрочно связывающиеся с антигеном), в дальнейшем продуцируются более совершенные высокоавидные IgG. Далее формируются В-клетки памяти, которые при повторном контакте с антигеном способны за короткое время активировать другие клоны вырабатывать IgG [149]. IgM и низкоавидные IgG при первичной инфекции обнаруживаются от 4-6 дней с начала клинических проявлений до 2 месяцев с пиком на 2-й неделе. Концентрация высокоавидных IgG нарастает, достигая максимума на 4-6-й неделе первичной инфекции, затем в более низких титрах высокоавидные IgG обнаруживаются многие годы. Низкоавидные IgG можно обнаружить только при первичной инфекции. Рецидив не всегда сопровождается появлением антивирусных IgM и приростом титров G-антител.

При герпетических инфекциях вирус не элиминируется из организма, а существует в виде субвирусных структур [104, 151]. После заражения в организме находится одновременно со специфическими иммуноглобулинами IgG. Поэтому специфические IgG к герпес вирусам являются косвенным показателем инфицированности.

При остром первичном токсоплазмозе развивается паразитемия, при котором трофозиты в высокой концентрации длительное время циркулируют в

крови [76, 305]. При формировании специфического иммунитета цитокины, IFN- $\gamma$ , антитела не проникают через гематоэнцефалический барьер, в связи с чем инфекция распространяется в глаза и головной мозг. Противопаразитарный иммунитет является клеточно опосредованным и зависит от индукции активированных Т-лимфоцитов, NK-клеток и макрофагов, продуцирующих цитокины [227].

При вирусных инфекциях развивается иммуно-супрессивное состояние. Наблюдается подавление специфического и неспецифического клеточного и гуморального иммунитета: снижение активности макрофагов, уровня взаимодействия иммунокомпетентных клеток, нарушение антителообразования. Также отмечается интерферон дефицит: снижение способности лейкоцитов, фибробластов и иммунных лимфоцитов вырабатывать интерфероны. Подавление иммунитета приводит к хронизации инфекционного процесса, развитию тяжелых осложнений. Тяжелые иммунодефицитные состояния наблюдаются при ЦМВ-инфекции, рецидивирующем герпесе, гриппе и парагриппе.

### **1.2.3. Роль экологии и техногенной нагрузки в формировании врожденных пороков развития**

ВОЗ относит врожденные пороки развития к группе эко-ассоциированных заболеваний, которые являются индикаторами состояния окружающей среды. Экологическое неблагополучие является одной из основных причин перинатальной заболеваемости и смертности, а также репродуктивных потерь, в том числе и врожденных пороков развития. В этом аспекте актуально изучение воздействия вредных средовых факторов на здоровье матерей и их детей, начиная с антенатального периода, а во многих случаях, ещё до зачатия, в период формирования и созревания половых клеток родителей [121, 164].

Результаты исследовательских работ свидетельствуют о неблагоприятном влиянии предприятий нефтеперерабатывающей и химической промышленности

на специфические функции женского организма, течение и исход беременности [71, 81, 89, 162]. У работниц нефтехимических предприятий и жительниц близлежащих территорий чаще выявлены мертворождения, врожденные пороки у детей и самопроизвольные выкидыши. Производственные вещества, как бензол, бенз(а)пирен, фенолы, формальдегид, окись азота, хлорорганические пестициды обладают эмбрио-токсическим и тератогенным свойствами [130]. Н.К. Дюсембаевой (2007) установлено тератогенное действие химической пыли энергетической, металлургической, горнодобывающей отраслей [81]. Среди пороков развития чаще зарегистрированы пороки ЦНС и гастрошизис. Другими исследователями на примере промышленно развитых территорий выявлены врожденные пороки развития более 14% [9]. Установлена положительная корреляция между уровнем бензпирена в атмосферном воздухе и частотой врожденных пороков сердца [216]. Авторами предложено рассматривать врожденные пороки сердца у детей одним из индикативных показателей внешне средового влияния на здоровье населения.

В настоящее время широко обсуждается проблема возможного тератогенного действия ксенобиотиков, содержащихся в продуктах питания [3, 142]. Соли тяжелых металлов в абсолютном большинстве поступают в организм с продуктами питания и питьевой водой. Свинец, кадмий, действуя на развивающийся организм, вызывают формирование пороков развития конечностей, сердечно - сосудистой системы. Достоверно установлено эмбрио-токсическое действие повышенных концентраций мышьяка, меди, ртути [3, 206]. Антропогенное загрязнение окружающей среды и продуктов питания вызывает ряд вторичных изменений в организме женщины за счет дефицита отдельных микроэлементов и токсического действия тяжелых металлов [171]. Это воздействие наиболее сильное в крупных городах и выражается в росте числа нарушений генеративной функции женщин, увеличении числа женщин с отягощенным течением беременности, патологических родов и рождении слабых детей с различными отклонениями в состоянии здоровья [170, 173]. Степень зависимости угрозы здоровью от антропогенного воздействия



составляет более 50%. Следует особо выделить последствия неблагоприятных средовых воздействий на репродуктивную систему, так как нарушения репродуктивной функции касаются не только здоровья существующих, но и будущих поколений. В этом отношении наибольший вред для живых организмов представляют искусственно синтезированные химические вещества, относящиеся к классу гормоно-подобных ксенобиотиков и выделенные в группу репродуктивных токсикантов, а также некоторые растительные соединения, относящиеся к классу фитоэстрогенов. Влияя на фундаментальные процессы эмбрионального гистогенеза: пролиферацию, миграцию и ассоциацию клеток, они вызывают той или иной степени выраженности нарушения генетически запрограммированных процессов формирования структуры и функции органов. Повреждающее действие ксенобиотиков может быть в ходе гаметогенеза, при оплодотворении, имплантации, синцитиализации, плацентации и в последующих стадиях эмбриогенеза. Результатом подобного действия гормоно-подобных ксенобиотиков может быть возникновение, как видимых пороков, так и тканевых дисплазий.

По данным Национального доклада о состоянии окружающей среды Кыргызской Республики [141] отмечено увеличение валового объёма выбросов в атмосферу, при этом по компонентам выбросы приходились в основном на твердые частицы, сернистый газ, ангидриды, окись азота и углеводорода. Проблема загрязнения окружающей среды в Кыргызстане связана с переходом местных теплоэлектроцентралей с газового топлива на твердое топливо – низкосортные угли. В связи с указанным резко возросли выбросы в атмосферу ядовитых сернистых соединений, таких как двуокись серы, нитриды, сульфиды. При этом поглощенная доза двуокиси серы и нитрида выросли в два раза.

До настоящего времени неоднократно предпринимались попытки установить дозовую зависимость действия ксенобиотиков и ионизирующих излучений окружающей среды на репродуктивное здоровье [175]. Вопросы радиационной безопасности республики является актуальными, поскольку в

многочисленных отвалах и хвостохранилищах, отходах горнодобывающих предприятий содержатся радиоактивные вещества, соли тяжелых металлов и цианиды. Практически по всем хвостохранилищам концентрация радона в воздухе превышает ПДК в 2 и более раза. Уровень активности отходов по радию-266 и торию вызывает опасение по развитию онкологических заболеваний и росту опухолей. Все эти факторы являются серьезной угрозой для здоровья населения и его потомства. В крупных городах в связи с общим спадом производства уменьшился валовый объем выбросов предприятий в атмосферу. В то же время значительным ростом автопарка резко вырос удельный вес высокотоксичных продуктов сгорания жидкого топлива.

Основным источником загрязнения атмосферы в наиболее крупном городе Кыргызстана в г. Бишкек стал автомобильный транспорт (более 80%). Обострение экологической проблемы в Кыргызской Республике, и, в частности, в г. Бишкек, официально признано с 1994 г. По данным А.О. Подрезова и соавторов [160] по степени антропогенного давления и выбросам г. Бишкек имеет примерно одинаковые условия с такими крупными промышленными центрами, как Волгоград, Ростов-на-Дону, Самара. Оценка экологического риска здоровью населения крупных городов Кыргызстана, показала достаточно высокий его уровень и не соответствие качества атмосферного воздуха в столице республики г. Бишкек и в гораздо меньшем по населению г. Ош, современным представлениям о приемлемом риске для здоровья населения. Исследователями установлен высокий показатель частоты ВПР (21,6 на 1000 новорожденных) в техногенно загрязненном г. Бишкек [44]. Изучение влияния экологической гетерогенности на частоту врожденных пороков развития показало, что структура ВПР определяется экологической напряженностью региона и характером загрязнения окружающей среды [6]. Антропогенные загрязнители окружающей среды – пестицидная нагрузка, минеральные удобрения, вносимые в пашню, атмосферные поллютанты, химические контаминанты пищевых продуктов, удельная активность радионуклидов, содержащихся в почвах, влияют на показатели репродуктивного здоровья

женского населения. Установлены положительные корреляции между выбросами атмосферных загрязнителей и распространенностью врожденных аномалий развития, заболеваемостью и уровнем перинатальной смертности новорожденных [51].

Во многих работах по изучению влияния окружающей среды на здоровье населения анализируется влияние того или иного отдельно взятого фактора, в то время как на человека в условиях населенных мест, быта, производства и т.д. оказывают воздействие сложные комплексы факторов. Исследованиями установлено превышение загрязненности воздушной среды рабочего места у работниц полупроводникового производства формальдегида, окиси азота, хлора, серной кислоты и хрома [19]. Неблагоприятные условия труда работниц отрицательно повлияли на внутриутробное развитие плода: у них наблюдались в 5 раз чаще врожденные пороки развития плода. Реже изучены влияние сочетанных факторов на репродуктивное здоровье женщин [217].

Степень неблагоприятного влияния экологических условий на организм человека зависит от сочетания различных факторов, в том числе от концентрации повреждающих факторов окружающей среды. Последняя находится в тесной связи с климатом - географическими и метеорологическими условиями [152]. Исследованием установлена высокая частота врожденных пороков развития детей у женщин, у которых зачатие произошло в условиях высокой антропогенной нагрузки [219].

Таким образом, несмотря на значительное число работ, посвященных исследованию закономерностей формирования врожденных аномалий развития и оценки неблагоприятного влияния на их уровни факторов окружающей среды, в современных условиях проблема врожденных пороков развития плода остается чрезвычайно актуальной и в условиях ухудшения экологической обстановки, где отмечается четкая тенденция роста уровня пороков развития. Не до конца изучен вопрос влияния экологических факторов и антропогенной нагрузки на беременность, развитие плода в условиях Кыргызской Республики. Также следует отметить, что до сих пор все ПДК химических и физических

веществ в экосреде рассчитаны на организм взрослого человека, без учета наличия беременности, особого состояния организма женщины с меняющимся иммунологическим состоянием. Для профилактики формирования врожденных пороков необходимо знать, какие факторы являются ведущими в их происхождении. Вместе с тем, согласно анализированным литературным источникам, следует констатировать, что до сих пор отсутствует система количественной оценки риска развития врожденных пороков у плода на этапе подготовки и в течение беременности, учитывающей максимальное число вредных факторов. Существует необходимость формирования групп с различной степенью риска по развитию врожденных аномалий у плода с учетом специфики воздействия антенатальных повреждающих факторов.

### **1.3. Прогнозирование и профилактика врожденных пороков развития**

#### **1.3.1. Прогнозирование врожденных пороков развития**

В докладе Всемирной ассамблеи здравоохранения 2010 года представлены основные компоненты создания национальных программ по профилактике и медицинской помощи при врожденных пороках развития [163]. ВОЗ в сотрудничестве с ЮНИСЕФ и Национальным центром по врожденным порокам и проблемам развития проводят политику, направленную на обогащение пищевых продуктов солями фолиевой кислоты на уровне стран, а также предоставляют технический опыт по мониторингу группы пороков развития обязательного учета.

Среди профилактических программ, направленных на снижение частоты врожденных пороков развития у детей, существенное место занимает мониторинг. Основная цель системы мониторинга состоит в обнаружении изменений частоты врожденных пороков развития, что может быть сигналом к поиску новых тератогенов и мутагенов [14, 72, 105, 112, 129, 253, 281, 297]. Результаты мониторинга важны для планирования, проведения и оценки

эффективности, проводимых здравоохранением профилактических программ. Мониторинг представляет собой быстродействующую предупреждающую систему, посредством которой может осуществляться выявление зон с повышенной частотой врожденных пороков развития. Таким образом, эта система проводит контроль средовых факторов, обладающих тератогенными свойствами, что приводит к возникновению пороков развития среди детей, подвергшихся их действию в период внутриутробного развития. Популяционный мониторинг представляет собой непрямой способ выявления вредных веществ окружающей среды, однако он незаменим в связи с невозможностью прямого изучения действия потенциально тератогенных факторов на человека. В настоящее время в большинстве стран система мониторинга, основанная на регистрации и учете больных детей с пороками развития, является базисом для определения популяционной частоты ВПР [72]. Одна из этих международных систем носит название Clearinghouse. Другой – EUROCAT, занимается организацией региональных регистров детей с врожденными аномалиями, включающие собственно пороки развития, врожденные нарушения обмена и хромосомные аномалии [250]. Существующие проблемы эпидемиологического мониторинга врожденных пороков развития необходимо решать с учетом создания регионально-ориентированных систем эпидемиологического надзора и контроля [42]. В отношении врожденных пороков развития последнее является особенно важным, так как основой их формирования являются генетические и/или средовые факторы. Эффективность проведения эпидемиологического мониторинга ВПР зависит от полноты сбора первичной медицинской информации, а также диагностических возможностей выявления врожденной патологии [16, 35, 110, 146]. Кроме того, определенный вклад в показатель распространенности врожденных пороков развития среди новорожденных вносит коррекция на пренатальном уровне, вследствие выявления и элиминации отдельных форм пороков развития [4, 100, 154, 302, 313]. С медицинской точки зрения эти изменения ведут к снижению

распространенности врожденных пороков развития. С научной же точки зрения, такой подход позволяет корректно оценить величину генетического груза в популяции, значительную часть которого составляют врожденные пороки развития. Поэтому, при проведении изучения распространенности и динамики врожденных пороков развития нужно учитывать все эти аспекты [136, 220]. Значительно больший интерес для анализа представляет группа пороков развития обязательного учета, по которой можно проводить сравнения между регионами, а также и в динамике [15]. В большинстве мониторинговых системах в обязательном порядке проводятся учет и регистрация 20 нозологических пороков развития и синдрома Дауна.

Перспективным направлением является прогнозирование врожденных пороков развития плода, которое позволяет оптимизировать профилактику и тем самым способствует предупреждению рождения детей с данной патологией. Существуют способы прогнозирования формирования врожденных пороков развития плода [5, 203]. Имеются работы, посвященные разработке прогностических моделей, позволяющих выделить риск наличия пороков развития плода на разных этапах беременности у женщин в зависимости от имеющихся неблагоприятных факторов риска [106, 128, 156, 179]. Использование диагностического алгоритма с учетом значимости антенатальных повреждающих факторов для прогнозирования врожденных пороков развития плода у женщин способствовало повышению эффективности пренатальной диагностики, в результате чего снизилась частота рождения детей с врожденными пороками развития с 35,0% до 20,0% [106]. Особую важность для прогнозирования имеет выявление закономерностей распространения врожденных аномалий с высокой среднегодовой частотой [85, 128]. Прогнозировать риск формирования врожденных пороков развития плода по уровню гормонов в крови - альфа-фетопротеина позволяют выявить риск и во втором триместре беременности [167]. К достоинствам способа оценки лейкоцитарного индекса интоксикации, следует отнести высокую ценность в упрощении и прогнозировании формирования врожденных пороков развития

плода у беременных женщин в первом триместре, при высокой достоверности получаемых результатов [179]. Важным инструментом прогнозирования риска возникновения пороков развития плода у женщин может явиться оценка цитогенетической стабильности [86]. Соответствующая методика, в случае установленной взаимосвязи между состоянием генома и вероятностью формирования пороков развития, позволит объективизировать процесс поиска новых вредных факторов и подтверждения значения. Прогнозирование врожденных пороков развития плода с учетом значимости антенатальных повреждающих факторов и использование эхо-графических методов позволяет повысить эффективность пренатальной диагностики [186]. Однако, ценность этих исследований для диагностики и прогнозирования пороков развития у плода мало изучена. Большой интерес представляет патент Астафьевой О. В. и др. (2012) по раннему прогнозированию врожденных пороков развития плода у женщин, включающий ультразвуковое исследование плода, путем выявления церебро-корпорального коэффициента - отношения копчика-теменного размера эмбриона к расстоянию от наивысшей точки темени к подбородочному выступу [23].

Многофакторная природа в развитии врожденных патологий на сегодняшний день остается актуальным. Одним из адекватных методов анализа причинно-следственных связей является метод логистической регрессии [120, 174], который в отечественной биомедицине применяется крайне редко. В научной литературе мы встретили лишь единичную работу, посвященную математическому моделированию прогнозирования риска врожденных пороков развития плода у женщин на этапе планирования и ранних сроках беременности [128].

Таким образом, на сегодняшний день методы прогнозирования врожденных пороков развития плода у женщин недостаточны.

В связи с вышеизложенным актуальность проблемы прогнозирования врожденных пороков развития не вызывает сомнения.

### **1.3.2. Основные методы профилактики врожденных пороков развития**

Учитывая высокий процент неблагоприятных исходов при врожденных пороках развития, а также тот факт, что длительное и сложное лечение, необходимая медико-педагогическая коррекция дефектов и заболеваний требуют значительных экономических затрат, очевидно, что основные усилия должны быть направлены на предупреждение рождения детей с пороками развития [210, 212, 245, 309]. Актуальность профилактики обусловлена наблюдаемой неблагоприятной динамикой заболеваемости врожденными пороками развития, несмотря на непрерывное улучшение качества пренатальной диагностики, что объясняется значительным распространением факторов риска [1, 18, 200]. Учитывая высокий процент инвалидизации детей и малоперспективные возможности коррекции большинства врожденных пороков развития, совершенно очевидна необходимость разработки комплекса мероприятий, направленных на совершенствование ранней диагностики и профилактики [230]. По данным ВОЗ, можно снизить уровень врожденных пороков развития среди новорожденных примерно на 10% только за счет проведения профилактических мероприятий. По данным многолетнего мониторинга за случаями врожденных пороков в Венгрии и других европейских странах, внедрение профилактических программ позволяет предотвратить до 50 % пороков развития [246]. В ряде стран, таких как Аргентина и Турция, уже реализуются государственные программы по предотвращению врожденных патологий развития. Они состоят из образовательной части, разъясняющей медицинским специалистам и самим женщинам пути профилактики пороков развития плода и стимулирующей части - компенсации 70-80% стоимости поливитаминных препаратов, содержащих фолиевую кислоту.

В современной медицине рассматривают следующие уровни профилактики врожденных пороков развития:



- профилактика 1-го уровня – обеспечение оптимальных условий для развития половых клеток, оплодотворения и начальных этапов эмбриогенеза
- профилактика 2-го уровня направлена на раннюю диагностику и предупреждение рождения детей с не корригируемыми и тяжелыми инвалидизирующими пороками развития
- профилактика 3-го уровня - определение тактики ведения новорожденных с врожденными пороками развития и минимизация патологического фенотипа, а также оптимизация социальной адаптации ребёнка.

Методы профилактики врожденных пороков развития имеют научное обоснование и внедрены в практическое здравоохранение. Многие пороки развития могут быть предотвращены с помощью общественного здравоохранения, включая профилактику инфекций, передаваемых половым путем, вакцинацию против краснухи, контроль за токсичными химическими веществами и обогащение продуктов питания микроэлементами (йодом и фолиевой кислотой). Первичная профилактика врожденных пороков развития предполагает обеспечение условий для благоприятного зачатия и физиологического внутриутробного развития плода. Мероприятия: охрана здоровья граждан и окружающей среды, контроль над вредными производствами, качеством лекарств, продуктов питания, бытовых средств - осуществляются государством, а мероприятия медицинского порядка, направленные на охрану здоровья матери, плода и новорожденного службой практического здравоохранения [254, 279, 324]. Осуществление первичной профилактики врожденной патологии включает и максимальную осведомленность населения по вопросам этиологии врожденных пороков развития. Исследованиями доказана эффективность широкого использования информационных технологий в рамках программы мониторинга факторов риска [38]. Реализация данной программы позволила за 10 лет снизить уровень младенческой смертности от врожденных пороков развития на 32%. Антенатальная охрана плода включает прегравидарную подготовку и

периконцепционную профилактику. Программы адекватной пре- и периконцепционной профилактики рождения детей с пороками позволяют в 92% случаев предотвратить развитие врожденной патологии на презиготическом уровне и на этапе раннего эмбриогенеза [201]. В связи с этим актуальной является консультирование женщин на до гестационном этапе с целью определения риска рождения ребёнка с пороком развития на основании имеющихся вредных факторов и последующей их коррекции [1, 145, 211]. Одним из экономически эффективных методов профилактики инвалидности с детства является выявление генетической патологии для предупреждения рождения больного ребёнка [205]. Такая система положительно сказывается на уровне медико-генетической помощи, однако, направлена она в большей степени на профилактику новых случаев заболеваний в семьях, отягощенных наследственной патологией с выраженными клинико-фенотипическими проявлениями.

Возможность предотвращения достаточно широкого спектра анатомических дефектов развития у плода и новорожденного, представляющих собой в большом числе случаев летальные и тяжелые формы врожденных пороков развития, доказанная безопасность фолатной терапии. Простота и доступность этого метода для практического здравоохранения определили необходимость разработки и внедрения системы превентивных мероприятий массового порядка. Первичная профилактика является дополнением к широко применяемой вторичной профилактике: пренатальному ультразвуковому скринингу с последующей элиминацией плода в случае диагностики некорректируемых врожденных пороков развития.

Одним из способов первичной профилактики врожденных пороков развития является прием препаратов витаминов и микроэлементов в периконцепционном периоде. Среди мероприятий, направленных на предотвращение возникновения пороков у плода подробно изучена эффективность приема препаратов фолиевой кислоты в периконцепционном периоде [50, 240, 279, 295]. Среди материнских факторов риска известны

генетически детерминированные изменения ферментов фолатного цикла, что приводит к повышению содержанию гомоцистеина в крови беременной. Дефицит активного фолата у беременной женщины способствует накоплению гомоцистеина, обладающего токсическим действием на клетку, и является фактором риска возникновения наиболее грубых и не корригируемых пороков у плода [64, 73, 74]. В результате приёма фолиевой кислоты или содержащих её препаратов доказано снижение частоты дефектов нервной трубки, пороков сердечно-сосудистой и мочевыделительной систем, челюстно-лицевых аномалий, редуцированных пороков конечностей [54, 242]. Значительный клинический эффект фолиевой кислоты отмечен в отношении снижения частоты дефектов нервной трубки при фортификации муки [243, 310]. Пороки развития, для которых был зарегистрирован профилактический эффект при приеме фолиевой кислоты названы фолат-зависимые. В 90-ые годы прошлого столетия, международной медицинской общественностью были представлены доказательства снижения риска развития у ребенка других видов врожденных пороков развития помимо дефекта нервной трубки: пороков сердечно-сосудистой системы, челюстно-лицевых аномалий, пороков мочевыделительной системы, редуцированных пороков конечностей и других пороков развития при приеме фолиевой кислоты женщинами в период планирования и первых трех месяцев беременности. В результате реализации программы по витаминно-профилактике фолат-зависимых пороков развития в Московской области зафиксировано снижение их доли среди всех пренатально выявленных с 65,2% до 31,6% [85]. Представлены данные о высоком клиническом эффекте фолиевой кислоты, принимаемой при планировании беременности и в период органогенеза для профилактики ВПСС у плода в дозе 5 мг в сутки [136]. При дефиците фолиевой кислоты в организме беременной женщины увеличивались частоты пороков развития нервной трубки и нарушений умственного развития ребенка, наблюдалось развитие микрофтальмии, пороков сердца и сосудов. Двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование А.Е. Czeizel (1998) показал

двухкратное снижение частоты возникновения пороков развития у плода при приеме женщинами фолиевой кислоты в дозе 8 мг в сутки: 20,6 случаев на 1000 беременностей против 40,6 в группе контроль [245]. Исследованиями Raats, Monique (1998) установлено предотвращение деформации нервной трубки на 71% при употреблении беременными женщинами фолиевой кислоты по 4 мг до зачатия и после, до 12 недель беременности [362]. Однако при анализе литературы нами выявлены и другие данные. По данным Richard - Tremblay A.A. et al. (2013) увеличение использования приема высоких доз фолиевой кислоты (более 5 мг) не привело к снижению распространенности основных пороков развития, наблюдалось увеличение распространенности сердечно - сосудистой и костно-мышечной системы [304]. Отсутствие каких-либо изменений в распространенности пороков развития нервной системы за десятилетний период (1998-2008 гг.) применения фолиевой кислоты отмечено в Японии. В проспективном исследовании в Швеции по использованию фолиевой кислоты на ранних сроках беременности не доказано снижение общего уровня мальформаций [232]. Другие исследователи считают, что длительный прием фолиевой кислоты в низких дозах (0,4 мг в день) снижает вероятность возникновения дефекта нервной трубки в популяции людей с генетической предрасположенностью [187]. Риск дефекта нервной трубки считается низким при концентрации фолиевой кислоты в эритроцитах не менее 900 нмоль/л. Насыщения организма фолиевой кислотой такого уровня можно достичь за месяц, принимая ее в дозе 800 мкг в сутки, или за 3 месяца по 400 мкг фолиевой кислоты в сутки.

Вторичная профилактика врожденных пороков развития включает пренатальную диагностику, консультирование по пролонгированию и/или прерыванию беременности [4, 22, 34, 42, 213, 317]. Пренатальная диагностика включает ультразвуковой и биохимический скрининг I (10-14 недель) и II (16-20 недель) триместров беременности. Кроме этого, при наличии дополнительных показаний может быть рекомендовано прохождение инвазивных процедур, включающих биопсию ворсин хориона, амниоцентез,

кордоцентез. По данным В.Н. Кулакова и соавт. (2006), около 30% беременных из числа обратившихся к генетику нуждаются в проведении инвазивной пренатальной диагностики [113]. Наследственные заболевания, не распознанные до или сразу после рождения ребенка, могут быть выявлены с помощью цитогенетических, молекулярно-генетических и биохимических методов исследования. В качестве скрининговых тестов в последнее время хорошо себя зарекомендовали НИПТ (неинвазивные пренатальные тесты). Точность метода высокая, так как исследуется генетический материал плода (его ДНК) в венозной крови будущей матери. Результат такого теста представляет возможность выявления генетической патологии у плода на раннем сроке беременности.

В настоящее время пренатальная диагностика врожденных пороков развития плода является наиболее действенной мерой предупреждения рождения детей с врожденными аномалиями [188, 289, 306, 318]. Учитывая, что затраты на лечение большинства детей с пороками развития не оправдываются в силу тяжести их последствий для здоровья и жизнеспособности, весьма актуальным является проведение ранней дородовой диагностики врожденных пороков развития и развитие программ профилактической направленности. Ультразвуковое исследование является основным методом пренатальной диагностики врожденных пороков развития плода. Однако дородовая диагностика пороков развития продолжает вызывать некоторые трудности как организационного, так и методологического характера [116, 221, 222]. Возможности современной диагностической УЗИ - аппаратуры позволяют пренатально обнаружить практически весь спектр морфологических пороков систем органов. Благодаря чему в регионах, где организован и реально эффективно выполняется УЗИ-скрининг беременных выявляется и своевременно элиминируется абсолютное большинство плодов с грубыми аномалиями, а регистрируемая при этом конечная популяционная частота пороков среди родившихся детей значительно снижены. Несмотря на внедрение современных технологий пренатальной диагностики

(ультразвукового скрининга, биохимических обследований на маркеры пороков развития плода, инвазивных методов обследования) и развитие медико-генетической службы частота врожденной патологии не снижается, что обуславливает поиск новых методов профилактики рождения детей с врожденными аномалиями развития. Одним из перспективных подходов может быть формирование групп риска семей по возникновению пороков развития у плода и проведению комплексной пренатальной диагностики [233]. С другой стороны, пренатальная диагностика постепенно зарекомендовала себя, как часть процесса мониторинга ВПР с целью сокращения числа рождений детей с тяжелыми инвалидизирующими пороками развития и наследственными заболеваниями [230, 298, 310, 313]. По данным Национального Генетического Регистра Республики Казахстан внедрение пренатального скрининга снизило частоту врожденных пороков развития у новорожденных с 13,9 в 2006 г. до 10,6 на 1000 новорожденных в 2014 г., а частоту пороков развития «строгого учета» с 7,1 до 3,6 на 1000 новорожденных. С внедрением программы пренатального скрининга установлено увеличение удельного веса выявляемости ВПР плода [37]. Важно отметить, что уровень пренатальной выявляемости врожденных пороков развития плода при ультразвуковом скрининге беременных женщин в Московском регионе вырос с 31,75 до 68,02 на 10 000 рождений [85].

В связи с разработкой эффективных подходов диагностики и профилактики врожденных пороков развития, с использованием методов пренатальной медицины, полученные данные о частоте и структуре врожденных пороков развития плода во многих регионах не отражают истинной картины. В ряде исследований показано, что пренатально выявленные плоды с ВПР элиминируются [51]. Это приводит к занижению частоты регистрируемых пороков среди новорожденных, изменению спектра зарегистрированной патологии, неправильной интерпретации данных об эффективности пренатальной диагностики, затрудняет установление факторов риска и возможных тератогенов. Поэтому, для эффективной реализации задач генетического мониторинга врожденных пороков развития необходимо наряду

с новорожденными учитывать и анализировать случаи врожденных пороков развития у плодов и абортусов, диагностированных при проведении пренатальной диагностики и элиминированных на различных сроках беременности. Следовательно, пренатальная диагностика и элиминация больных плодов, способствуют снижению генетического груза в популяции в целом [15, 136]. По данным Эсетова М.А. (2007), с помощью различных методов пренатальной диагностики можно достичь снижения рождения детей с врожденными пороками развития на 40% [224].

Доказана эффективность комплексной пренатальной диагностики врожденных пороков развития плода, которая позволяет снизить частоту дефектов нервной трубки у новорожденных, полностью избежать рождения детей с анэнцефалией и снизить показатель младенческой смертности [320]. По данным исследователей с улучшением пренатальной диагностики фактический уровень младенческой смертности за год оказался ниже прогнозируемого на 39%, что подтверждает эффективность диагностических и организационных мероприятий [37].

Перинатология на современном этапе развития располагает возможностью проводить исследования на аппаратах высочайшей разрешающей способности с использованием доплерографии, четырехмерной эхо-графии, кардио-тахографии и МРТ [247, 319]. При всех этих возможностях основная роль в диагностике врожденных пороков развития плода отводится ультразвуковому исследованию [301]. Диагностическая точность УЗИ по данным различных авторов составляет 68-86% [68]. Высокие результаты УЗИ получены при гастрошизисе (59,3%), омфалоцеле (57,4%), обструкции двенадцатиперстной кишки (57,1%), диафрагмальной грыже (58,3%) [66, 192]. Трудно диагностируемыми пороками явились атрезия ануса и атрезия пищевода. УЗИ с тщательной оценкой экстра-эмбриональных структур в ранние сроки беременности позволило выявить беременных группы высокого риска по развитию перинатальных патологий [11, 23, 143, 222]. Однако, несмотря на повсеместное распространение ультразвуковых исследований

дородовая диагностика пороков развития продолжает вызывать трудности [266]. По данным мультицентрового исследования 18 европейских стран точность пренатальной диагностики врожденных пороков развития желудочно-кишечного тракта составила 34% [259]. Исследованиями установлен низкий уровень УЗИ - диагностики врожденных пороков развития плода. При этом выявляемость при ультразвуковом скрининге в первом триместре составила 1,5 %, во втором - 9,4 %, в третьем - 14,4 % [61].

Беременные женщины, у плодов которых имеются эхо-графические маркеры наследственных патологий составляют группу высокого генетического риска. УЗИ - маркеры хромосомных болезней плода многообразны, их диагностическая ценность, информативность и сроки обследования до сих пор обсуждаются [67, 114, 165]. По данным Европейской научной ассоциации по пренатальной диагностике, изолированные и множественные пороки развития сопряжены с хромосомными аномалиями [259]. Во многих странах скрининговое ультразвуковое исследование проводится с I триместра беременности, что позволяет выявить грубые пороки развития, такие как анэнцефалия, омфалоцеле, а также заподозрить хромосомную патологию [23, 143]. К. Nicolaidis одним из первых предложил использовать эхо-графию для выявления пороков развития и УЗ- маркеров хромосомных дефектов плода [292]. При толщине воротникового пространства более 2,5мм последующие инвазивные методы позволили выявить в 80% наличие у плодов трисомии. Способ раннего прогнозирования врожденных пороков развития плода, включающий ультразвуковое исследование плода в период с 8-й по 10 недель 6 дней, эхокардиографию плода с применением режима цветного доплеровского картирования в сроки 13-14 недель 6 дней позволили прогнозировать развитие грубой патологии сердечно - сосудистой системы и развитие врожденных пороков центральной нервной системы [22]. Показатель полноты выявления врожденных пороков развития улучшается с применением биохимического скрининга, параллельно проводимым ультразвуковым скринингом [101, 196, 198, 232]. Исследование в крови



женщин специфичных для беременности белков (АФП, ХГЧ, неконъюгированного эстриола и др.) в настоящее время рассматривается, как скринингирующий метод, направленный на выявление беременных высокого риска по рождению детей с нарушением развития, в том числе с хромосомными заболеваниями [8, 119, 167, 283]. Определение уровня альфа-фетопротеина в материнской сыворотке используют в качестве скринингового теста на анэнцефалию и дефекта нервной трубки у плода. При массовом скрининге дефекты зародка нервной трубки диагностируются у 1 из 400 женщин с повышенным содержанием АФП в сыворотке крови беременной женщины, в то время как почти у 90% таких беременных новорожденные не имеют пороков развития. Изменение содержания АФП и ХГЧ в крови женщины установлены при некоторых хромосомных заболеваниях плода: при риске трисомий, особенно синдрома Дауна [222, 292, 310]. При отсутствии хромосомной патологии и пороков развития у плода отклонения уровней сывороточных эмбриональных белков матери могут быть обусловлены различными акушерскими осложнениями, такими как угрожающее прерывание беременности, преждевременные роды, гестоз, гипотрофия плода. Однако, эти данные крайне противоречивы, сведения о возможных механизмах такой зависимости практически не встречаются и до настоящего времени не существует алгоритмов ведения беременных, имевших повышенное содержание в крови АФП или ХГЧ при отсутствии хромосомной патологии и пороков развития плода.

Эффективность цитогенетической пренатальной диагностики в группе женщин, сформированной только по результатам селективного скрининга содержания маркерных белков (АФП и ХГЧ), составляет в общей популяции лишь 2,7%. Оценки эффективности скрининга маркерных белков варьируют в литературе от 57 до 70 %. Биохимический скрининг второго триместра проводится в 15-20 недель, оптимальное проведение в 16-18 недель. Скрининг при беременности во второй половине срока позволяет выявить хромосомные аномалии с высокой степенью достоверности, а также пороки развития нервной

трубки. Пороки развития нервной трубки по результатам двойного теста (АФП, ХГЧ) не выявляются. В этом сроке определяется три показателя: АФП, ХГЧ и  $E_3$  (неконъюгированный эстриол). Также, как и в первом триместре определяются уровень этих веществ и МоМ. По данным Т.К. Кащеевой [101] данный тест позволяет выявить до 90% случаев пороков развития нервной трубки. При проведении биохимического скрининга с учетом результатов УЗИ, эффективность выявления дефектов нервной трубки составляет 98%. Повышение уровня АФП в материнской сыворотке во 2-м триместре беременности с высокой степенью вероятности указывает на наличие дефектов нервной трубки у плода. Существенные повышения уровня АФП в крови матери наблюдаются также при других врожденных патологических состояниях плода (гастрошизисе, аномалии почек), угрозе прерывания беременности и хромосомные аномалии. При синдроме Дауна обычно АФП снижен, а ХГЧ повышен. При синдроме Эдвардса АФП нормальный, а ХГЧ низкий. При дефектах развития нервной трубки уровень АФП повышен, остальные показатели в норме. Учитывая большую вариабельность концентрации АФП и ХГЧ в крови у разных женщин при одинаковом сроке беременности для правильной интерпретации результатов скрининга установлены нормативные уровни этих маркеров для всех сроков беременности в каждой популяции. Физиологические величины концентраций маркерных белков в сыворотке крови женщин в популяции для каждой недели беременности представляют в виде медианы для соответствующего срока беременности. Полученные значения уровней белков в крови у каждой конкретной пациентки принято выражать в виде составляющей от медианы (нормативные значения) и обозначать МоМ (англ. «multiple of medians»). Это позволяет нивелировать расхождения результатов определения указанных белков, связанные как с методом определения, так и с региональными особенностями, влияющими на абсолютное содержание белков в крови женщин в различных популяциях. Большинство исследователей считают пороговыми уровнями 0,5 и 2,5 МоМ [28, 113]. Диагностически значимым может считаться

только повышение АФП в 2,5 и более раза. Уровень АФП равный 2,5 Мом означает, что содержание белка в сыворотке данной беременной в 2,5 раза выше, чем медиана (норма) для этого срока беременности. При наличии хромосомных aberrаций плода уровень  $\beta$ -ХГЧ повышается быстрее, чем уровень интактного ХГЧ, поэтому определение  $\beta$ -ХГЧ может использоваться для пренатального скрининга в ходе первого триместра, желательно с 8-й по 13-ю неделю беременности. Однако, определение уровней общего ХГЧ, цельной молекулы ХГЧ и свободной  $\beta$ -субъединицы ХГЧ может также проводиться в ходе 2-го триместра (15-20 недели). По результатам проведения тройного теста в зарубежных странах, оценка роли  $E_3$  в выявлении плодов с синдромом Дауна неоднозначна. Сильная корреляция между АФП и  $E_3$ , выявленная в ходе обследования, не позволяет рассчитывать на резкое увеличение чувствительности. Максимальное увеличение чувствительности скрининга при учете уровня  $E_3$  достигало 4-5%. Однако, позднее с появлением работ, демонстрирующих снижение ложноположительных результатов до 0,5-1% интерес к исследованию  $E_3$  в биохимическом скрининге с использованием квадрод-теста вновь вернулся.

Таким образом, литературные данные показывают, что уровень биохимических маркеров в сыворотке крови беременной является показателем, отражающим состояние внутриутробного плода. Но, ввиду скудности исследований, посвященных диагностической роли биохимических маркеров при пороках развития, связанных с дефектом зародка нервной трубки плода, нами поставлена задача провести исследование на жителях Кыргызстана.

В Кыргызстане на сегодняшний день остается нерешенным внедрение на государственном уровне современных технологий пренатальной диагностики таких, как биохимическое обследование на маркеры пороков развития плода и инвазивные методы исследования. Также, по нашему мнению, не уделено достаточное внимание вопросам организации первичной профилактики врожденных пороков развития в до гестационном периоде, связанной в первую очередь с обеспечением систематического информирования населения о

возможностях и необходимости профилактики врожденной патологии, осуществляемого с максимально широким охватом населения. Нерешенные вопросы первичной и вторичной профилактики врожденных пороков развития в Кыргызстане, такие, как отсутствие организационной системы периконцепционной профилактики и законодательной базы по вторичной профилактике, поддерживаемое правительством определяют актуальность и необходимость проведения настоящего исследования. Оценка эффективности первичной массовой профилактики требует мониторинга за частотой и динамикой пороков развития в популяции.

### **Резюме**

Анализируя данные научной литературы, следует заключить, что проблема врожденных пороков развития на сегодняшний день повсеместно является одной из актуальных проблем акушерства, неонатологии и педиатрии, вследствие роста частоты рождения детей с этой патологией и высоким уровнем инвалидизации и летального исхода. Отсутствие тенденций к снижению общей частоты врожденных аномалий относительно этиологических факторов и механизмов развития пороков предполагает необходимость научных исследований. По данным ряда исследователей свой определенный вклад в развитии врожденных пороков вносят генетические, медико-социальные и экологические факторы. Существуют различия и противоречивые сведения в отношении этиологической структуры, определении и прогнозировании значимых факторов риска развития врожденных пороков. Вероятно, причины кроются в отсутствии информации о регионально специфичных факторах тератогенеза, а также отсутствие или ограниченная возможность использования современных лабораторно-диагностических баз для изучения причины, что затрудняет эффективность пренатальной диагностики и профилактики.

В научных кругах развернулась дискуссия и вокруг оптимальной дозы фолиевой кислоты для профилактики врожденных пороков развития, поскольку

многие отечественные и зарубежные рекомендации предусматривают прием фолиевой кислоты в суточной дозе от 400 до 800 мкг.

Несмотря на проводимые мероприятия в Кыргызстане – программы Ден-Соолук, ЭПУ, Гулазык и значительные капиталовложения в Республике за последние годы наблюдается тенденция к росту показателя врожденных пороков развития. Большинство этих программ направлены на профилактику фолат-зависимых пороков развития, обеспечивающие антенатальный уход за беременными женщинами. Наблюдая высокие показатели частоты рождения детей с врожденными аномалиями и тенденцию их роста до настоящего времени не было предпринято серьезных усилий по совершенствованию системы, направленной не только на выявление тех или иных патологических состояний, но и на оптимизацию прогнозирования, пренатальной диагностики и профилактики врожденных пороков развития плодов у беременных женщин.

В связи с этим особую актуальность приобретает ранняя и доступная пренатальная диагностика врожденных и наследственных заболеваний плодов. Пренатальная диагностика с применением современных методов исследования (УЗИ, цитогенетический, биохимический и медико-генетический) позволяет предотвратить рождение детей с тяжелыми, не корригируемыми пороками развития, нередко смертельными исходами, тем самым уменьшить генетический груз популяции. Однако, несмотря на повсеместное распространение ультразвуковых исследований, дородовая диагностика пороков развития продолжает вызывать трудности. Существующие проблемы пренатальной диагностики в Кыргызстане определяются не только хроническим недофинансированием этой важнейшей области профилактики врожденных и наследственных заболеваний, но и недоступностью ее и низкой информированностью населения и врачей о реальных возможностях и новых методах пренатальной диагностики. В настоящее время в республике нет четких критериев оценки и прогнозирования, а также недостаточно разработаны и используется периконцепционный метод профилактики врожденных и наследственных заболеваний у детей.

До настоящего времени остаются малоизученными вопросы, касающиеся оценки динамики частот врожденных пороков развития в целом по Кыргызской Республике и разных регионах, особенностей полного спектра и обязательного учета. Важным является, и оценка влияния мероприятий пренатальной диагностики на частоту различных групп врожденных пороков развития. Нет однозначного мнения о влиянии различных экзо- и эндогенных факторов риска на формирование врожденных пороков развития у плодов. Актуальность этой проблемы значительно возрастает на фоне роста множества факторов, способных оказывать негативное влияние на здоровье беременных женщин, ее генофонда, и непосредственно, на плод, нарушая его развитие и приводя к формированию врожденных пороков развития. Несмотря на возможность предупреждения формирования врожденных пороков развития на этапе прегравидарной подготовки и антенатального наблюдения методы их прогнозирования недостаточно информативны. Поэтому, изучение влияния комплекса факторов с оценкой ранговой значимости риска для прогнозирования врожденных пороков развития плода является актуальным.

Состояние проблемы свидетельствует об актуальности и своевременности исследований, направленных на изучение распространения врожденных пороков развития в регионах, оценку эффективности пренатальной диагностики, выявление оптимальных путей и методов ранней диагностики и разработку комплекса мероприятий по их профилактике.

Особую актуальность данная проблема имеет для Кыргызской Республики в связи с сохраняющимся высоким уровнем младенческой заболеваемости и смертности, в значительной мере обусловленные неблагоприятными исходами детей с врожденными пороками развития. Указанные обстоятельства послужили основанием к выполнению данного исследования.

## ГЛАВА 2.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Настоящее исследование проводилось применением ретроспективного и проспективного методов. Ретроспективное исследование проведено по данным мониторинга ВПР детей Центрального электронного здравоохранения при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики за 2007 - 2016 годы. Основу настоящего исследования составил ретроспективное исследование с проспективным набором материала по методу «случай-контроль» за период 2007 - 2014 гг. Проспективный набор материала проведен по материалам ЦСМ № 1, № 6, № 18 и родильного учреждения № 2, ГПЦ и КРД НЦОМид.

#### **2.1. Объекты исследования:**

- отчетные данные ОЗ МЗ КР по 1414519 рождений всего новорожденных и 23046 новорожденных с врожденными пороками развития (живо- и мертворожденные);

- 629 беременные женщины от 18 и старше 35 лет и 629 пренатально диагностированными пороками развития плоды; живорожденные и мертворожденные дети с врожденными пороками развития и хромосомными патологиями; наличием ультразвуковых исследований, биохимических маркеров, ПЦР анализов на УГИ, ИФА анализов на TORCH инфекции, исследований на техногенную нагрузку;

- 206 беременные женщины от 18 и старше 35 лет и 206 пренатально не диагностированными пороками развития плоды, живорожденные без пороков развития и хромосомных патологий; наличием ультразвуковых исследований, биохимических маркеров, ПЦР анализов на УГИ, ИФА анализов на TORCH инфекции, исследований на техногенную нагрузку.

Исследование проводилось в три этапа.

Целью 1-го этапа исследования явилась определение частоты, структуры, динамики и распространенности врожденных пороков развития новорожденных детей в Кыргызской Республике. В Кыргызской Республике с 2007 г. внедрена система мониторинга ВПР на основе Приказа МЗ РФ №268 от 10.09.1998 г. «О мониторинге врожденных пороков развития у детей». База данных компьютерного регистра формируется в Центре электронного здравоохранения при МЗ КР из сведений, поступающих из родильных домов, детских поликлиник и стационаров, гинекологических отделений и прозектур. На основании их созданы отчетные данные, которые послужили материалом для ретроспективного исследования (форма №092/у): Структура причин младенческой смертности, Кыргызская Республика, 2007-2016 гг., Частота ВПР, Кыргызская Республика, 2007-2016 гг., Число ВПР ЦНС у живорожденных и мертворожденных, число прерываний беременности по медицинским показаниям по поводу ВПР ЦНС, Кыргызская Республика, 2007-2016 гг., Заболеваемость населения отдельными заболеваниями, Кыргызская Республика, 2007–2016 гг. Проводилась регистрация всех впервые выявленных пороков развития в периоде новорожденности и в течение первого года жизни, которые в соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра попадают в XVII класс «Врожденные аномалии (пороки развития), деформации и хромосомные нарушения». В связи с этим в объединенной базе данных содержатся сведения не только о пороках обязательного учета, но и о других выявленных в ходе мониторинга врожденных пороках развития. Все региональные регистры учитывают случаи врожденных пороков развития среди живорожденных и мертворожденных детей с массой тела более 500 гр. и в сроке беременности 22 недель и выше. На каждый случай рождения ребенка заполняется «Извещение на ребенка с врожденным пороком развития» формы № 025-11/у-98. Временной интервал исследования составил 10 лет: с 2007 по 2016 годы. За этот период было зарегистрировано 1414519 рождений, новорожденных с врожденными пороками развития – 23046. Для определения частоты пороков в качестве знаменателя использованы данные по общему числу живорожденных и мертворожденных



детей в исследуемой популяции. Частота врожденных пороков развития детей рассчитана на 1000 рождений.

Анализ данных позволил определить частоту, структуру, динамику и распространенность родившихся, а также заболеваемость врожденными пороками развития детей Кыргызской Республики.

На 2-м этапе проведено исследование с проспективным набором материала на базе родовспомогательных учреждений г. Бишкек и Клинического родильного дома Национального центра охраны материнства и детства. В качестве материала для изучения и сравнительного анализа частоты и структуры врожденных пороков развития среди плодов и новорожденных использовались сведения родовспомогательных учреждений Кыргызской Республики за период времени с 2007 по 2014 годы: «Индивидуальная карта беременной, форма № 111/у, «История родов», форма № 096/у, «История развития новорожденного», форма № 097/у, «Журнал отделения новорожденных», форма № 102/у, «История гинекологической больной, форма № 0031/у, а также гистологические и патологоанатомические исследования плаценты и плода на базе кафедры патанатомии КГМА и детской прозектурной службы Республиканского патологоанатомического бюро («Протоколы патологоанатомических вскрытий», форма № 013/у). Временной интервал исследования составил 8 лет: с 2007 по 2014 гг. Учитывались все выявленные формы пороков развития у плодов и новорожденных детей (мертво - и живорожденных), а также обнаруженные при патологоанатомическом исследовании за период с 2007 по 2014 годы. В настоящем исследовании использованы несколько оценок частоты пороков развития: врожденные пороки развития плодов, которые выявлены в антенатальном периоде и в последующем эта беременность была прервана (абортусы), врожденные пороки развития новорожденных, и общая частота ВПР в группе, объединяющей плоды/абортусы и новорожденных. Все зарегистрированные нозологические формы врожденных пороков развития были распределены по системам органов согласно классификации, предложенной Г.И. Лазюком [197]. Согласно требованиям, учету подлежали изолированные и множественные пороки развития плодов и

новорожденных детей (живорожденных и мертворожденных). Следует отметить, что анализ врожденных пороков развития проводился на двух уровнях: на уровне систем органов (полный спектр) и на уровне нозологических форм пороков развития (группа пороков обязательного учета). Из всего массива врожденных пороков развития обязательного учета (21 форма), которые в настоящее время рекомендованы для мониторинга, нами выделены 16 групп:

Врожденные пороки развития обязательного учета:

1. МВПР
2. Анэнцефалия
3. Энцефалоцеле
4. Гидроцефалия
5. Spina bifida
6. Расщелина губы
7. Расщелина губы и/или неба
8. Редукционные пороки конечности
9. Диафрагмальная грыжа
10. Гастрошизис
11. Агенезия почек
12. Транспозиция крупных сосудов
13. Омфалоцеле
14. Атрезия anus
15. Гипоспадия
16. Синдром Дауна

Для оценки факторов риска развития врожденных пороков плодов проведено исследование 835 женщин. Обследованные беременные женщины подразделены на 2 группы. Группу контроль составили беременные без врожденных пороков развития плода, куда вошли практически здоровые женщины репродуктивного возраста от 18 до 35 лет и старше, проживающие на территории Кыргызской Республики и родившие детей без патологического

отклонения в развитии (n=206). В основную группу включены беременные женщины репродуктивного возраста от 18 и старше 35 лет, проживающие на территории Кыргызской Республики, и их плоды и новорожденные с врожденными пороками развития (n=629). В карты наблюдения были введены информации по социально-гигиенической, социально-биологической и медико-социальной характеристике пациентов. Особое внимание уделялось профилактике врожденных пороков развития, акушерскому анамнезу, прерываниям беременности или рождением детей с врожденными пороками развития, соматической и гинекологической заболеваемости, заболеваниям и осложнениям беременности, клинической оценке особенностей физического развития плодов и новорожденных, оценке новорожденных по шкале Апгар. Проводились обследования беременных женщин на наличие УГИ и TORCH инфекций методами ПЦР и ИФА.

В соответствии со 2-м этапом настоящего исследования изучена техногенная нагрузка экологии на беременных женщин и на их плоды. Проведено изучение количественного состава загрязняющих веществ (ксенобиотиков) в воздушном бассейне г. Бишкек с 2009 по 2010 гг. на основе статистического анализа данных мониторинга МЧС КР содержания ксенобиотиков. Состояние атмосферного воздуха оценивалось по данным Государственного агентства по гидрометеорологии МЧС КР. Анализированы содержание в атмосферном воздухе 5 ксенобиотиков: диоксида серы, формальдегида, аммиака, оксида азота и диоксида азота. Все обследованные пациенты разделены на три группы в зависимости от места постоянного жительства и выявленной патологии у плода. В основу распределения групп положен принцип определения уровня воздействия антропогенной нагрузки воздушным путем. У женщин с выявленными пороками развития плодов (109) и без нарушения развития плодов (106) определялась техногенная нагрузка ксенобиотиков в течение первых 3-х месяцев гестационного периода. Формирование групп проводилось методами:

- анкетирования и обследования беременных женщин, проживающих в г. Бишкек;

- анализа ежемесячных «Информаций о состоянии загрязнения атмосферного воздуха» г. Бишкек по данным МЧС КР.

Объектом исследования для оценки эффективности пренатальной диагностики УЗИ были плоды беременных женщин с врожденными пороками развития, а также плоды контрольной группы.

Дизайн исследования схематически представлен на рисунке 2.1.



Рисунок 2.1 - Дизайн ретроспективного и проспективного исследований.

На следующем 3-м этапе проведена компьютерная система анализа факторов риска женщин для прогнозирования формирования врожденных пороков у плодов.

На 4-м этапе разработана программа профилактики врожденных пороков развития плодов и новорожденных у женщин.

**Критериями включения** в основную группу послужили: беременные женщины; информированное согласие исследуемых; возраст от 18 и старше 35 лет; пренатально диагностированными пороками развития плода; живорожденные и мертворожденные дети с врожденными пороками развития и хромосомными патологиями; наличие ультразвуковых исследований, биохимических маркеров, ПЦР анализов на УГИ, ИФА анализов на TORCH инфекции, исследований на техногенную нагрузку.

**Критериями отбора** в контрольную группу явились: беременные женщины, информированное согласие исследуемых; возраст от 18 и старше 35 лет; пренатально не диагностированными пороками развития плода, живорожденные без пороков развития и хромосомных патологий; наличие ультразвуковых исследований, биохимических маркеров, ПЦР анализов на УГИ, ИФА анализов на TORCH инфекции, исследований на техногенную нагрузку.

**Критерии исключения:** беременные женщины, отказавшиеся от участия в исследовании на УЗИ, проведения обследований на биохимические маркеры, УГИ, TORCH инфекции и техногенную нагрузку.

Применение указанных критериев выборки позволило провести объективный анализ результатов исследования.

## **2.2. Методы исследования**

Дизайном нашего исследования явился «случай-контроль». Такое исследование называется ретроспективным, поскольку оно начинается после дебюта заболевания и направлено на изучение возможных этиологических факторов, действовавших в прошлом. В исследовании «случай-контроль» материалы могут набираться и «проспективно», т.е. новый случай включается в

исследование при выявлении случая заболевания. В настоящем исследовании материалы для случай-контроля набирались «проспективно», т.е. по мере выявления врожденных пороков развития плодов и новорожденных у беременных женщин и родильниц.

Комплексное исследование проводилось с использованием эпидемиологических, клиничко - анамнестических и статистических методов.

### **Эпидемиологическое исследование**

В рамках этого метода исследования осуществлялись ретроспективный анализ частоты врожденных пороков развития среди детей, родившихся живыми и мертвыми по статистическим данным ЦЭЗ при МЗ КР и собственного проспективного клиничко-эпидемиологического исследования особенностей врожденных пороков развития в популяции плодов и всех новорожденных детей в НЦОМид и родильных домах г. Бишкек.

Ретроспективный анализ проводился по годовым статистическим отчетам медицинских организаций Кыргызской Республики за период 2007-2016 гг. Проводилось изучение частоты, динамики, структуры и распространенности ВПР, выявленные среди детей, родившихся живыми и мертвыми. Число лет для наблюдения составило 10 лет (2007-2016 гг.).

Проспективное исследование включало клиничко-эпидемиологическое исследование частоты, структуры и распространенности врожденных пороков развития плодов и новорожденных среди жительниц Кыргызской Республики в течение 2007-2014 гг., в том числе случаи прерывания беременности по поводу ВПР плода у женщин.

### **Клиничко-анамнестический метод**

Клиничко-анамнестические данные получены из разработанной нами в карте наблюдения женщин. Карта содержит перечень данных возможных медико-социальных факторов риска формирования врожденных пороков развития (общие данные, состояние репродуктивного здоровья, акушерский анамнез матери, особенности течения и заболевания настоящей беременности,

профилактические мероприятия, техногенная нагрузка), результаты лабораторных исследований и пренатального скрининга.

1. Клинико-лабораторное обследование, включающее:

- сбор анамнеза: анкетирование, включающий 30 вопросов. Проведен социологический опрос для изучения влияния факторов риска развития врожденных пороков развития плодов (социальные, биологические, медицинские и экологические);

- объективный осмотр соматического и акушерско - гинекологического статуса;

- лабораторные: клинические (общий анализ крови и мочи, бактериоскопическое исследование влагалищного содержимого);

- методами ПЦР и ИФА изучены инфицированность беременных женщин на УГИ и TORCH – инфекции. В мазках-соскобах из цервикального канала молекулярно-биологическим методом (ПЦР) определены наличие ДНК бактерий *Chlamidia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium* и *Ureaplasma urealyticum*. Для лабораторной диагностики TORCH – инфекций использован метод определения специфических иммуноглобулинов класса IgM-анти-вирус и IgG-анти-вирус. Метод иммуноферментный анализ (ИФА) - для выявления специфических антител в сыворотке крови, обследуемых по чувствительности составляет 99 %, а по специфичности – 95 %. В периферической крови женщин определяли уровень IgM и IgG – антител к ВПГ 1 –го и 2-го типа, ЦМВ, краснухе и токсоплазме. При наличии в крови противовирусных антител класса IgM инфекционный процесс расценивался, как активный, при IgG в титре более 1:200, как инфицированный. Обследовано 165 образцов крови 33-х женщин контрольной группы и 360 образцов крови 72 женщин основной группы.

2. Пренатальный скрининг врожденных пороков развития плодов базируется на генотипическом подходе к профилактике ВПР, представляя собой метод вторичной индивидуальной профилактики врожденной патологии. Наличие врожденного порока развития устанавливалось с помощью не инвазивного метода обследования – УЗИ. Методы: единая схема УЗИ

скрининга плодов в сроки: 10-12, 20-22, 30-32 недели. Ультразвуковому исследованию были подвергнуты 723 пациенток в различные сроки беременности (по мере обращаемости) от 10 до 37 недель, в том числе 206 контрольной и 517 основной группы. Все случаи выявления эхо - маркеров врожденной патологии у плода на 1-чном, 2-чном уровнях обследования уточнялись в целях подтверждения диагноза специалистами 3 – чного уровня: МГК НЦРЧ и НЦОМид. Ультразвуковые исследования беременных женщин проводились на аппарате «Aloka-SSD 3500» с доплером фирмы CO. LTD. Japan. Итогом каждого ультразвукового исследования беременных женщин являлся протокол с результатами оценки срока беременности, параметров фетометрии (копчико-теменной размер, бипариетальный размер головы, длина бедренной кости), анатомической структуры плода, толщины воротникового пространства плода и длины костей носа, частоты сердечных сокращений, локализации хориона, а также локализации, толщины, структуры и степени зрелости и возможной патологии плаценты. Оценка количества околоплодных вод проводилась вычислением индекса амниотической жидкости по методу J. Phelan. Он определялся как сумма вертикальных размеров наибольших карманов в околоплодных водах, в каждом из 4-х условно выделенных квадрантов матки. Полученная величина, сравнивалась с должными значениями для данного срока беременности.

При УЗИ у 30 беременных женщин с врожденными пороками развития плодов выявлены дефекты зарощения нервной трубки. В связи чем у этих беременных женщин (основная группа) проведено биохимическое исследование крови на сывороточные маркеры дефекта зарощения нервной трубки плодов и у 11 беременных женщин без патологии в развитии плодов (контрольная группа). Исследования беременных женщин на наличие биохимических маркеров дефекта зарощения нервной трубки плода (АФП,  $\beta$ -ХГЧ и  $E_3$ ) проведены в сроке 14-21 недели. Определение показателей биохимических маркеров проводили методом иммуноферментного анализа.



3. Пренатальный консилиум специалистов, включающий акушера-гинеколога, УЗИ - диагноста, генетика, неонатолога и по показаниям врача хирурга проводился с целью уточнения нозологических форм врожденных пороков развития плода и показаний для прерывания или пролонгирования беременности у женщин, а также оптимизации срока и метода родоразрешения для последующей хирургической коррекции и реабилитации новорожденных.

4. Патологоанатомические исследования плодов и новорожденных в случае смерти проводились в прозектуре на базе Республиканского патологоанатомического бюро.

5. Морфогистологические исследования плаценты проведены в Республиканском патологоанатомическом бюро. Изучены макро- и микроскопические особенности ткани и оболочек плаценты, гистологическая структура плаценты у 32 женщин контрольной и у 140 женщин основной группы. Исследования проводились по методу А.П. Милованова.

6. Для верификации диагноза заболевания использовалась справочная литература. Диагноз устанавливался в соответствии с XVII классом МКБ-10 «Врожденные аномалии (пороки развития), деформации и хромосомные нарушения (Q00-Q99)». Результативным признаком явился факт наличия врожденных пороков развития плода или новорожденного, диагностированные во время беременности или после родов.

7. Санитарно-гигиеническая характеристика аэрогенного загрязнения г. Бишкек проводилась на основе анализа и статической обработки ежемесячных данных Государственного агентства по гидрометеорологии МЧС КР мониторинга содержания ксенобиотиков в ПНЗ в среднем по городу и загрязненных его центральной части и в экологически благополучных предгорных районах за период 2009-2010 гг. Оценка воздушной среды г. Бишкек проводилась на основе анализа и статистической обработки ежемесячно представленных данных МЧС КР мониторинга содержания ксенобиотиков в 3-х ПНЗ города. Для решения поставленной задачи применены санитарно-эпидемиологические и статистические методы. У беременных

женщин с врожденными пороками развития плода (109) и беременных женщин без патологии в развитии плода (106) определялись среднегодовые дозы и техногенная нагрузка ксенобиотиками, определяемыми в воздушной среде: диоксид серы (ДС), диоксид азота (ДА), оксид азота (ОА), формальдегид (F) и аммиак (А) в течение критического срока, т.е. первые 12 недель беременности. Для оценки техногенной нагрузки проводились серии исследований (5 ксенобиотиков) для каждого случая. После статистической обработки полученной информации рассчитаны среднегодовые дозы ксенобиотиков, содержащиеся в атмосферном воздухе, индивидуальные и суммарные дозы поглощения ксенобиотиков женщинами в вышеуказанные сроки беременности, отношение шансов.

Количественное число клинико-лабораторных и функциональных исследований представлено в табл. 2.1.

Таблица 2.1 - Число клинико-лабораторных и функциональных исследований

Вид исследований	Число исследований		Всего
	Контрольная группа	Основная группа	
Анкетирование	206	629	835
Общий анализ крови	206	629	835
Общий анализ мочи	206	629	835
Микроскопическое исследование влагалищного содержимого	206	629	835
Ультразвуковое исследование	618	1052	1670
ПЦР:	99	168	267
хламидии	33	56	89
микоплазма	33	56	89
уреаплазма	33	56	89
ИФА:	165	360	525
ЦМВ	33	72	105
ВПГ <sub>1</sub>	33	72	105
ВПГ <sub>2</sub>	33	72	105
Краснуха	33	72	105
Токсоплазма	33	72	105
Биохимические исследования:	33	90	123
АФП	11	30	41
$\beta$ -ХГЧ	11	30	41
Е <sub>3</sub>	11	30	41

Морфо - гистологическое исследование плаценты	32	140	172
Патологоанатомическое исследование плодов и новорожденных	0	250	250
Техногенная нагрузка:	530	545	1175
ПНЗ <sub>1</sub>	140	135	222
ПНЗ <sub>2</sub>	215	225	330
ПНЗ <sub>3</sub>	175	185	282
Итого:	2301	5121	7169

### Статистические методы

Статистическая обработка материала проводилась на базе кафедры медицинской информатики Кыргызско-Российского Славянского Университета. Накопление, систематизация материала и визуализация полученных результатов проводились в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2007. Статистический анализ осуществлялся с использованием программы IBM SPSS Statistics 16 с определением параметрических и непараметрических критериев, расчетом относительных показателей и критерия достоверности (P). Достоверность разности относительных показателей обозначены следующим образом:

\* –  $p \leq 0,05$  (95,0%); \*\* –  $p \leq 0,01$  (99,0%)

\*\*\* –  $p \leq 0,001$  (99,9%).

Популяционная частота ВПР рассчитывалась, как отношение числа живорожденных и мертворожденных детей с пороками развития к общему числу живо- и мертворожденных (на 1000 рождений). Расчет базовых частот врожденных пороков развития производили по каждому пороку за анализируемый период. Для анализа динамики частот врожденных пороков развития изучены основные показатели изменений: абсолютный прирост, показатель роста и темп прироста. Для оценки средней тенденции построена

линейная регрессионная модель, используя для визуального анализа линию тренда. Нулевая точка соответствовала началу периода наблюдения.

Уровни показателей биохимических маркеров выражали в единицах МоМ путем деления измеренного абсолютного значения на медиану для данного срока беременности. Перерасчет абсолютных величин (МЕ/мл) в относительные показатели (МоМ) проводился с помощью программы Frisco, которая была введена в компьютер. При использовании описательной статистики определялись параметры: среднее значение (M); медиана (Me), 25-й квартиль (25%) и 75-й квартиль (75%). Для сравнительного анализа данных, полученных в двух группах, использовали U - критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney U test), как непараметрическую альтернативу *t*-критерия. Полученные результаты интерпретировались путем определения их статистической значимости. Во всех случаях критическое значение уровня значимости принималось  $p < 0,05$  (95,0%). Для характеристики информативности биохимического исследования определены операционные характеристики: чувствительность, специфичность, диагностическая точность, прогностичность положительного результата и прогностичность отрицательного результата. Тест считался положительным при диагностической эффективности (J) более 0,5.

Определение техногенной нагрузки женщин проводилось вычислением поглощенной дозы ксенобиотиков по следующей формуле:

$$\text{ПДК} = \text{КК} \times \text{КПК} \times \text{ПВК} \times \text{ЧВ} / \text{М};$$

КК – концентрация ксенобиотика;

КПК – количество, поступившего ксенобиотика;

ПВК – продолжительность воздействия ксенобиотика;

ЧВ – частота воздействия ксенобиотика;

М – масса тела женщины.

В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей нами использовался показатель отношения шансов (Odds Ratio, OR), определяемый как отношение вероятности (шансов) наступления события

в группе, подвергнутой воздействию фактора риска к вероятности наступления события в контрольной группе.

Показатель отношения шансов рассчитывался, исходя из данных таблиц сопряженности по формуле:  $ОШ = \frac{A*D}{B*C}$

Оценивали отношение шансов и 95%-ный доверительный интервал по каждому предиктору. Доверительный интервал (ДИ) рассчитывался для сравнения двух величин эффекта (частоты), оценки степени эквивалентности двух вмешательств (факторы), которые характеризуют диапазон изменений параметра в пределах границ погрешностей с вероятностью 95%. Для приближенного расчёта вероятностей пользовались распределением Пуассона.

С целью проецирования полученных значений ОШ на генеральную совокупность нами рассчитывались нижняя и верхняя границы 95% доверительного интервала (95% ДИ) по формулам 2.1 и 2.2, соответственно:

$$\text{Нижняя граница 95\% ДИ} = e \ln(OR) - 1,96 \sqrt{\frac{1}{A} + \frac{1}{B} + \frac{1}{D}} \quad (2.1)$$

$$\text{Верхняя граница 95\% ДИ} = e \ln(OR) + 1,96 \sqrt{\frac{1}{A} + \frac{1}{B} + \frac{1}{D}} \quad (2.2)$$

При установлении доверительного интервала за пределами границы, принимаемой за 1,0, считалась доказанной значимость изучаемого фактора. По каждому, из оцениваемых факторов определялась статистическая взаимосвязь с врожденными пороками развития.

По выявленным факторам риска, для которых была обнаружена статистически значимая корреляционная связь, нами проведен логистический регрессионный анализ для разработки прогностической модели формирования врожденных пороков развития плода у женщин.

Методом бинарной логистической регрессии изучена зависимость дихотомических переменных от независимых переменных, т.е. вероятность наступления события в зависимости от значений независимых переменных [120]. Выбор метода обусловлен тем, что зависимая переменная – наличие

врожденных пороков развития – является дихотомической, а независимые переменные характеризуют как качественные, так и количественные признаки, то есть могут измеряться по любой шкале. В качестве зависимой переменной был выбран факт наличия врожденного порока развития. Зависимая переменная принимала два значения, которые кодировались, соответственно 1 (есть) и 0 (нет). В качестве независимых переменных (предикторов) были выбраны как бинарные качественные переменные (45), так и количественные переменные (12). Отбор независимых переменных проводился методом мультирегрессионного анализа - пошаговой прямой выборки, который ранжирует признаки в соответствии с их вкладом в модель. Относительный вклад отдельных переменных выражен величиной статистики Вальда  $\chi^2$  (Wald Chi-Square), а также величиной стандартизованного коэффициента регрессии (Standardized Estimate), модуль которого определял влияние на зависимую переменную (чем больше модуль, тем сильнее влияние). Для включения или исключения предикторов в уравнение регрессии уровень значимости задавался таким образом, чтобы достигнутый уровень статистической значимости для статистики Вальда  $\chi^2$  не превышал 5%. В качестве критерия согласия реального распределения наблюдений по отдельным градациям признака «врожденный порок развития» и прогноза на основе уравнения логистической регрессии использован процент правильной переклассификации (Concordant) - чем ближе к 100%, тем выше качество модели, а также величина коэффициента связи D-Зоммера (Somers'D), отражающая связь между фактической принадлежностью пациента к той или иной группе, так же и теоретической, полученной по логистическому уравнению.

Для характеристики зависимости между переменными применены критерии хи-квадрата и V Крамера (V). Интерпретация значений критериев V Крамера проводилась согласно рекомендациям Rea & Parker (табл. 2.2).

Таблица 2.2 - Характеристика зависимости между переменными

Значение критериев V Крамера	Сила взаимосвязи
0,1	несущественная
0,1 - 0,2	слабая
0,2 - 0,4	средняя
0,4 - 0,6	относительно сильная
0,6 - 0,8	сильная
0,8 - 1,0	очень сильная

В силу того, что зависимая переменная имела две градации, то использовался принцип бинарной логистической регрессии с помощью Forward Conditional. Уравнение логистической регрессии имел следующий вид:

$$p = \frac{1}{1+e^{-z}} \quad (2.3),$$

где  $p$  – вероятность формирования события в интервале от 0 (нулевая вероятность) до 1 (100%-ная вероятность). Значение  $p$  расценивалось, как:

$p < 0,5$  – признак низкого риска;

$p \geq 0,5$  – признак высокого риска.

$e$  – основание натурального логарифма ( $e=2,718$ );

$z$  – зависимая переменная, рассчитанная по формуле (2.4):

$$z = x_0 - a_1 \times x_1 + a_2 \times x_2 + a_3 \times x_3 + \dots - a_n \times x_n \quad (2.4),$$

где  $x_0$  – константа;

$a_1 \dots a_n$  – коэффициенты логистической регрессии;

$x_1 \dots x_n$  – значения независимых переменных, измеренные в номинальной шкале (1 – присутствие или 0 – отсутствие).

Эффективность модели определялась, как доля верно предсказанных величин из общего числа проанализированных наблюдений.

Для оценки качества полученной прогностической модели рассчитывались чувствительность, специфичность и прогностическая точность. Подтверждением информативности прогностической модели послужило определение площади ROC кривой (AUC).

## ГЛАВА 3.

### РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

#### 3.1. Эпидемиология врожденных пороков развития детей в Кыргызской Республики

##### 3.1.1. Анализ частоты, динамики, распространенности и заболеваемости врожденными пороками развития детей

В течение последних десятилетий в Кыргызской Республике отмечается положительная динамика изменения уровня младенческой смертности. Показатель младенческой смертности снизился с 30,6 на 1000 родившихся в 2007 году до 18,1 в 2016 году. Структура причин младенческой смертности представлена следующим образом: первое место занимают болезни перинатального периода – 63,7% (колебания составляют от 60,0% до 67,2%), второе место занимают врожденные аномалии развития – 13,6% (от 10,7% до 18,1%), третье место занимают болезни органов дыхания – 13,0% (от 16,7% до 9,1%) и прочие заболевания – 9,6% (от 12,0% до 7,3%), (табл. 3.1).

Таблица 3.1 - Динамика структуры младенческой смертности в КР

Причины	Годы									
	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
1. Болезни перинатального периода	60,0	63,5	64,9	63,1	64,0	63,5	63,8	67,2	66,8	60,8
2. Болезни дыхательной системы	16,7	14,0	14,3	14,9	13,2	13,7	12,9	10,7	9,1	10,4
3. Врожденные аномалии	11,3	11,1	10,7	12,6	12,9	13,6	15,0	14,8	16,1	18,1
4. Прочие	12,0	11,4	10,1	9,4	9,9	9,2	8,3	7,3	8,0	10,7



Снижение показателя произошло преимущественно за счет снижения смертности по причине болезней дыхательной системы (с 16,7% до 10,4%) и прочих причин (от 12,0% до 10,7%). При этом, в структуре причин младенческой смертности существенно выросла смертность от врожденных аномалий, которые заняли второе место. Показатель младенческой смертности от врожденных аномалий в динамике имеет стабильный рост: от 11,3% в 2007 году до 18,1% в 2016 году.

В настоящем исследовании на первом этапе изучена частота врожденных пороков развития среди всех исходов беременности за период 2007-2016 гг. в Кыргызской Республике. Абсолютные числа и частота врожденных аномалий, среди родившихся детей живыми и мертвыми по официальным данным Центрального Электронного Здравоохранения при МЗ КР представлены в табл. 3.2 (отчетные формы № 32). Как видно из табл. 3.2, имеет место тенденция к повышению частоты родившихся детей врожденными пороками развития среди исходов беременности. Так, в течение первых 5 лет наблюдался спорадический рост показателя с размахом колебаний от 15,0 на 1000 родившихся в 2007 г. до 13,5 на 1000 родившихся в 2009 году, и вновь повышением до 15,0 на 1000 родившихся детей в 2011 году. В последующие 5 лет данный показатель характеризовался постоянным повышением – от 15,1 в 2012 году до 19,2 в 2016 году. За исследуемый период средняя суммарная частота детей с врожденными пороками развития составила 16,1 на 1000 родившихся.

Показатель живорождения за исследуемый период составил 15,0 на 1000 родившихся живыми и мертвыми. Анализ динамики частоты рождения живых детей с врожденными пороками развития показал соответствие его изменению суммарного показателя частоты ВПР. Наблюдалось в 1,4 раза повышение частоты живорожденных детей с врожденными пороками развития: от 13,1 в 2007 году до 18,6 в 2016 году на 1000 родившихся живыми и мертвыми. Динамичный рост показателя прослеживается с 2012 года (от 14,3 случаев на 1000 родившихся живыми и мертвыми). Напротив, частота мертворожденных детей с врожденными пороками развития отличалась достаточно стабильным снижением.

Таблица 3.2 - Частота рождения детей с врожденными пороками развития по данным ЦЭЗ Кыргызской Республики, 2007-2016 гг.

Признаки	Годы									
	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Всего родившихся (живыми и мертвыми)	118011	126634	133952	137194	138371	143288	147974	155830	157795	155470
Родившихся с ВПР (живыми и мертвыми)	1765	1797	1806	1924	2081	2168	2634	2903	2980	2988
Частота родившихся с ВПР на 1000 родившихся	15,0	14,2	13,5	14,0	15,0	15,1	17,8	18,6	18,9	19,2
Частота живорожденных с ВПР на 1000 родившихся живыми и мертвыми	13,1	12,8	12,1	12,9	13,7	14,3	17,1	17,8	18,0	18,6
Частота мертворожденных с ВПР на 1000 родившихся живыми и мертвыми	1,8	1,4	1,4	1,1	1,4	0,9	0,7	0,8	0,9	0,7
Частота умерших с ВПР в раннем неонатальном периоде	4,5	3,8	3,7	3,2	3,6	3,1	2,6	2,9	2,7	2,8

Показатель мертворождения составил 1,1 случаев на 1000 родившихся живыми и мертвыми. На протяжении исследуемых лет диапазон изменений показателя составлял от 1,8 до 0,7 случаев на 1000 родившихся живыми и мертвыми. За указанный период показатель мертворождения снизился в 2,5 раз.

Аналогичную динамику снижения имеет и показатель смертности детей с врожденными пороками развития в раннем неонатальном периоде. Показатель смертности детей в раннем неонатальном периоде составил 3,3 случаев на 1000 родившихся живыми и мертвыми. В течение исследуемого времени частота детей с врожденными пороками развития среди умерших имела тенденцию к стабильному снижению от 4,5 до 2,8 случаев на 1000 родившихся живыми. Данный показатель за анализируемый период снизился в 1,6 раз.

Таким образом, результаты анализа и оценки частоты рождения детей с врожденными пороками развития за десятилетний период показал ее рост. Рост частоты произошел за счет детей с врожденными пороками развития, родившихся живыми. В то же время, установлено снижение частоты мертворождений и смертности детей в раннем неонатальном периоде по причине врожденных пороков развития.

Для оценки тенденций динамики врожденных пороков развития среди родившихся детей живыми и мертвыми в Кыргызской Республике нами проведен анализ изменений основных показателей за 2007 – 2016 гг. Для анализа тенденций динамики рассчитаны абсолютный прирост/убыли, темп роста/снижения и темп прироста/снижения. Результаты анализа изменений основных показателей представлены в табл. 3.3. Нами установлен абсолютный убыль частоты врожденных пороков развития среди родившихся детей живыми и мертвыми до - 0,6 и - 0,7 случаев на 1000 родившихся в 2008 и 2009 годах, соответственно. В эти же годы отмечены снижение темпа роста (на 0,95% и 0,95%) и темпа прироста (на 0,05% и 0,05%). С 2010 г. наблюдалась положительная тенденция к росту всех основных показателей изменений частоты врожденных пороков развития. При этом, в 2011 и 2013 гг. зарегистрирован наибольший рост частоты рождения детей с врожденными

пороками развития. В эти же годы абсолютный прирост показателя составил 1,0 и 2,7 на 1000 родившихся живыми и мертвыми соответственно. Также, в эти годы отмечается повышение темпа роста на 1,07% и 1,18%, и темпа прироста на 0,07% и 0,18%, соответственно. Наблюдалось повышение темпа роста с высоким пиком до 1,18 в 2013 г. Темп прироста, как и другие показатели (абсолютный прирост, темп роста) первые два года т.е. в 2008 и 2009 гг. имел отрицательные значения: - 0,05 % и - 0,05%, соответственно. С 2010 г. наблюдался положительный рост основных показателей изменений врожденных пороков развития.

Таблица 3.3 - Анализ динамики частоты ВПР за период 2007-2016 гг

Годы	ВПР всего		Абсолютный прирост /убыль %	Темп роста /снижения %	Темп прироста /снижения %	Показатель наглядности %
	п	‰				
2007	1765	14,8				
2008	1797	14,2	-0,60	0,95	-0,05	101,8
2009	1806	13,5	-0,70	0,95	-0,05	100,5
2010	1924	14,0	0,50	1,04	0,04	106,5
2011	2081	15,0	1,00	1,07	0,07	108,1
2012	2168	15,1	0,10	1,01	0,01	104,2
2013	2634	17,8	2,70	1,18	0,18	121,5
2014	2903	18,6	0,80	1,04	0,04	110,2
2015	2980	18,9	0,30	1,02	0,02	102,6
2016	2988	19,2	0,30	1,02	0,02	100,2

Так, в 2011 г. абсолютный прирост превысил предыдущий год в 2 раза, составив 1,0%. Соответственно отмечено увеличение показателей темпа роста (1,07%) и темпа прироста (0,07%). Показатель темпа роста имел тенденцию динамичного роста, с наибольшим пиком до 1,18% в 2013 г. Такую же динамику имел и темп прироста. Наибольшее увеличение темпа прироста наблюдался в 2013 г., на 0,18%. Но, в последующие 2 года зафиксировано замедление роста основных показателей изменений. Так, абсолютный прирост составил 0,3%, темп роста 1,02% и темп прироста 0,02%. Показатель

наглядности, как и другие основные показатели изменений, имел динамичный рост, с наибольшим пиком до 121,5% в 2013 г.

Проведенный статистический анализ динамики изменения показателей за 10-летний период установил тенденцию роста частоты врожденных пороков развития в целом по Республике (рисунок 3.1). Методом линейного регрессионного анализа прогнозирован рост частоты врожденных пороков развития. Коэффициент линейного тренда составил + 0,658 (заметная связь), из чего следует ожидать повышение частоты врожденных пороков развития на следующий год.

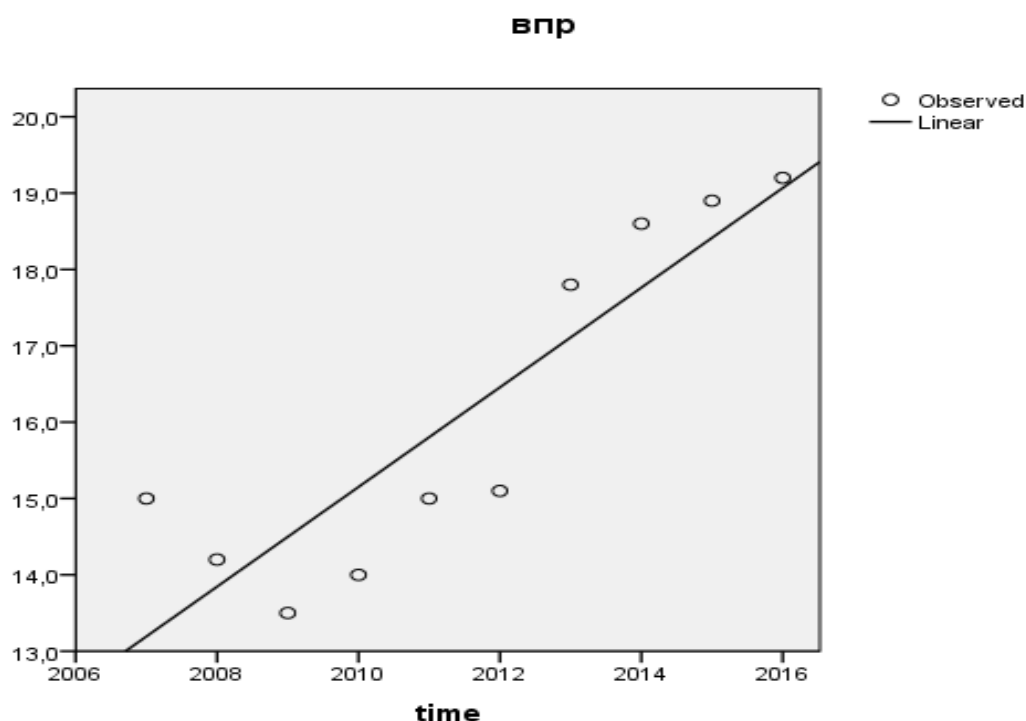


Рисунок 3.1 - Линейная регрессия врожденных пороков развития.

Таким образом, проведенный анализ динамики частоты рождения детей с врожденными пороками развития, свидетельствует о стабильном росте основных показателей изменений за годы исследования. Методом регрессионного анализа прогнозирована тенденция роста врожденных пороков развития в целом по Кыргызской Республике и на следующий год.

Результаты сравнительного анализа распространенности врожденных пороков развития в территориальных группах Республики выявил значительную изменчивость данного показателя. Установлен высокий уровень показателя в г. Бишкек, составивший 36,9 на 1000 родившихся. Второе место занимает г. Ош - 21,9 на 1000 родившихся. Среди областей данный показатель выше в Чуйской и Иссык-Кульской, составивший соответственно 16,4 и 16,9 на 1000 родившихся. Средние значения показателя определены в Ошской и Баткенской областях, 11,3 и 10,9 на 1000 родившихся соответственно. Наиболее низкие показатели наблюдались в Жалалабадской, Нарынской и Таласской областях, соответственно 9,7, 9,2 и 8,4 на 1000 родившихся.

Заболеваемость детей врожденными аномалиями относительно невелика, однако они являются одним из наиболее тяжелых заболеваний детского возраста. В связи с этим, нами изучены официальные данные Центра Электронного Здравоохранения при Министерстве Здравоохранения Кыргызской Республики о заболеваемости детей врожденными пороками развития в возрасте от 0 до 14 лет. Результаты анализа представлены в табл. 3.4. Таблица 3.4 - Заболеваемость детей (от 0 до 14 лет) отдельными заболеваниями, Кыргызская Республика, 2007-2016 гг.

Признаки	Зарегистрировано больных впервые в жизни (на 100 000 детского населения)									
	Годы									
Класс болезней	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Анэнцефалия и подобные пороки развития	1,5	1,6	1,8	1,8	1,4	2,2	1,9	2,5	1,2	0,4
Врожденные аномалии сердца и системы кровообращения	31,5	34,5	30,3	39,2	44,4	51,8	56,4	55,8	53,2	53,1
Расщелина губы и/или без расщелины неба	11,2	11,3	11,6	10,3	12,1	10,4	10,4	8,2	8,6	7,6
Синдром Дауна	4,2	4,5	5,1	7,0	5,0	4,9	6,4	6,1	4,8	4,4
Прочие врожденные аномалии	42,1	43,4	44,2	46,8	53,0	70,9	85,9	76,5	86,6	88,2

Анализ заболеваемости детей показал, что в Кыргызской Республике проводится статистический учет 4-х групп врожденных пороков развития, подлежащих обязательному мониторингованию: анэнцефалии и подобных пороков развития, врожденных аномалий сердца и системы кровообращения, расщелины губы и/или без расщелины неба и синдрома Дауна. В группе пороков развития обязательного учета отмечены значимые различия показателей заболеваемости детей врожденными пороками развития в зависимости от его вида. Средний показатель суммарной заболеваемости детей (в возрасте от 0 до 14 лет включительно) врожденными пороками развития за 2007-2016 гг. составил 126,0 на 100 000 детского населения. При этом установлена высокая частота заболеваемости детей прочими пороками развития (средняя частота 63,7 на 100 000 детского населения). Второе место заняли пороки развития сердечно-сосудистой системы (средняя частота 45,0 на 100 000 детского населения). Далее следуют такие пороки развития, как расщелина губы и/или без расщелины неба (средней частотой 10,2 на 100 000 детского населения). Выявлен низкий уровень заболеваемости детей синдромом Дауна (средняя частота 5,24 на 100 000 детского населения) и пороками развития нервной трубки – анэнцефалией и подобными пороками развития (средняя частота 1,63 на 100 000 детского населения).

Анализ динамики изменения заболеваемости свидетельствует о тенденции роста впервые в жизни зарегистрированных заболеваний детей врожденными пороками развития. Данный показатель за десятилетний период имел почти двукратный рост. Минимальное значение показателя заболеваемости детей врожденными пороками развития по Республике наблюдалось в 2007 г. и составило 79,8 на 100 000 детского населения. Максимальное значение – 161,4 случая на 100 000 детского населения в 2013 году. Рост заболеваемости детей врожденными пороками развития происходил соответственно росту заболеваний прочими пороками в развитии и пороков развития сердечно - сосудистой системы. Рост заболеваемости детей прочими пороками в развитии произошел в 2 раза, от 42,1 до 88,2 на 100 000 детского

населения. Пороки развития сердечно - сосудистой системы возросли в 1,7 раз, от 31,5 до 53,1 на 100 000 детского населения. Обращает внимание тенденция снижения показателя заболеваемости анэнцефалией и подобными пороками развития центральной нервной системы в 3,7 раза и расщелины губы и/или без расщелины неба в 1,4 раза, которые объясняются улучшением пренатальной диагностики и элиминацией таковых плодов. Заболеваемость детей синдромом Дауна имела незначительное колебание со спорадическим ростом показателя, но без тенденции к росту. Так, к началу анализируемого периода показатель составлял 4,2, а к концу 4,4 на 100 000 детского населения. Максимальный пик его роста до 7,0 на 100 000 детского населения наблюдался в 2010 году с последующим снижением.

### **3.1.2. Особенности структуры врожденных пороков развития плодов и новорожденных в популяции беременных женщин и родильниц**

В связи с наблюдавшимся ростом врожденных пороков развития в популяции Кыргызской Республики нами проведено собственное клинико-эпидемиологическое исследование полного спектра пороков развития и по системам органов плодов и всех новорожденных, родившимся живыми и мертвыми. В настоящем разделе представлены результаты анализа 629 случаев врожденных пороков развития плодов и новорожденных у беременных женщин и родильниц, в том числе 199 по г. Бишкек и 430 по 7 регионам республики за период 2007-2014 гг.

Изучена частота полного спектра врожденных пороков развития плодов и новорожденных детей у беременных женщин и родильниц (рисунок 3.2). Средняя частота полного спектра врожденных пороков развития плодов и новорожденных за изучаемый период составила 12,48%. Зафиксировано повышение частоты полного спектра врожденных пороков развития в 1,5 раза к концу изучаемого периода. В динамике частота полного спектра врожденных пороков развития имеет тенденцию неуклонного роста от 5,4% в 2007 г. до 13,0 в 2013 г., с небольшим снижением в 2014 г., до 8,6%. Наибольший пик роста



частоты полного спектра врожденных пороков развития до 21,9% наблюдался в 2010 г.

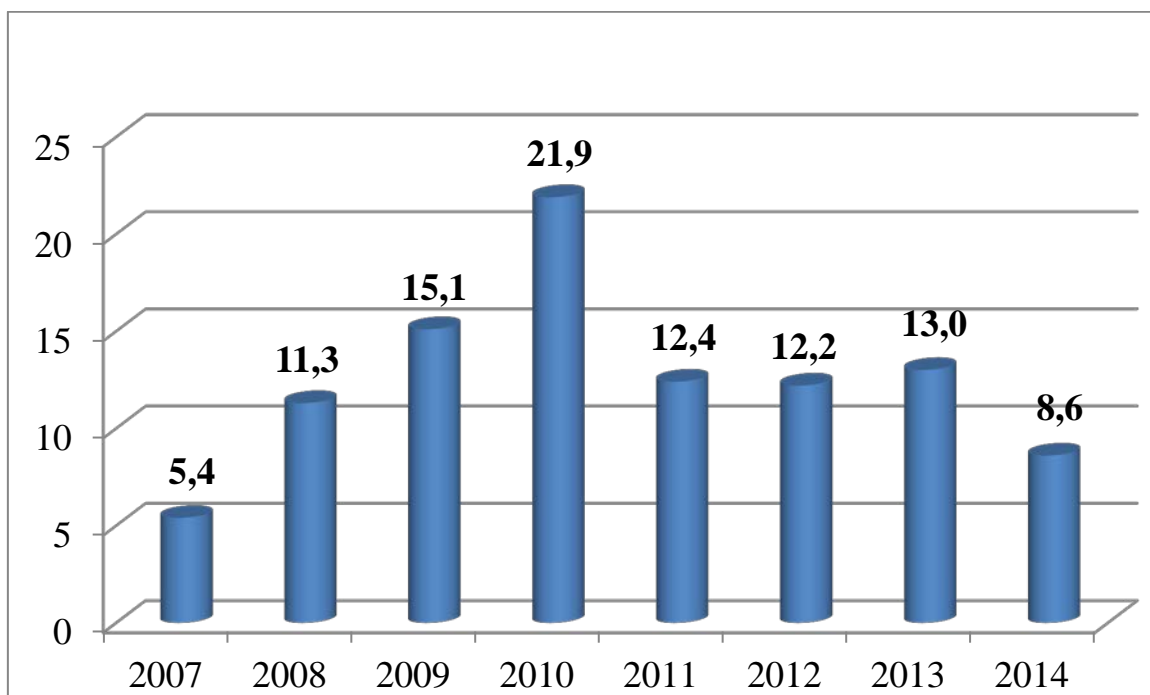


Рисунок 3.2 - Частота полного спектра ВПР плодов и новорожденных (%).

Изучены формы врожденных пороков развития среди плодов и новорожденных детей исследуемых женщин. При этом выявлена наибольшая доля изолированных форм врожденных пороков развития (86,2%). Комбинированные пороки развития составили наименьшую долю (13,8%).

Результаты исследования структуры полного спектра врожденных пороков развития плодов и новорожденных представлены на рисунке 3.3. Как видно из рисунка, на 1-м месте в структуре полного спектра врожденных пороков развития находятся пороки развития центральной нервной системы. Их частота составила 32,4%. На втором месте находятся пороки развития сердечно-сосудистой системы, составившие 27,3%. Третье место заняли множественные пороки развития, составив 13,8%. Следующие места по мере убывания заняли пороки развития костно-мышечной системы, челюстно-лицевые аномалии, пороки развития органов пищеварения, пороки развития лимфатической системы и пороки развития мочевыделительной системы. Наименьшая частота

хромосомных заболеваний, пороков развития органов дыхания и половой системы.

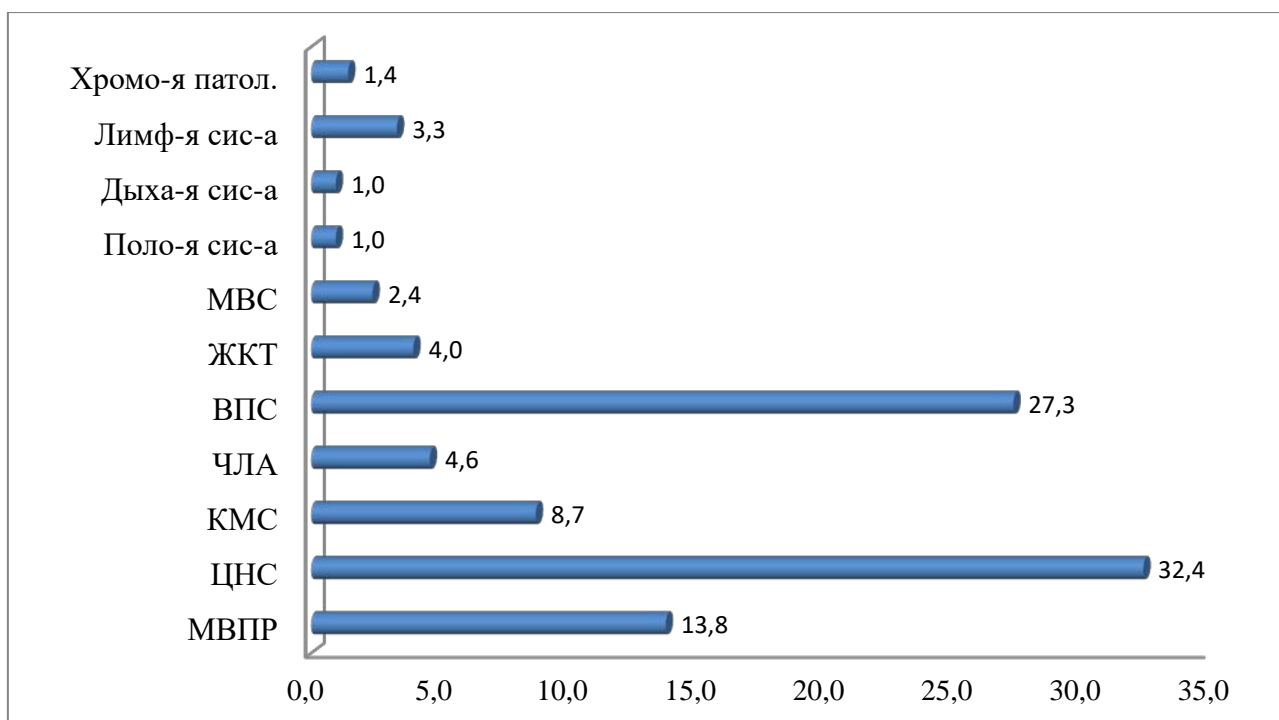


Рисунок 3.3 - Структура полного спектра ВПР плодов и новорожденных (%).

Нами изучены нозологические формы ВПР плодов и новорожденных детей у беременных женщин и родильниц. Результаты анализа представлены в табл. 3.5. Существенная часть нозологических форм ВПР центральной нервной системы плодов и новорожденных представлена спинномозговой грыжей (33,8%), гидроцефалией (32,8%), анэнцефалией (18,6%) и акранией (11,7%). В структуре врожденных пороков развития сердечно-сосудистой системы доминирующими явились дефекты межпредсердной перегородки (44,2%) и межжелудочковой перегородки (39,0%). Такие грубые пороки развития, как тетрада Фалло, дефект 3-хворчатого клапана и транспозиция легочной артерии встречались реже. Среди нозологических форм врожденных пороков развития костно-мышечной системы высокий удельный вес редукционных пороков конечностей (32,7%) и гасторшизиса (21,8%). В остальных случаях зарегистрированы хондродисплазии, полидактилии, диафрагмальные грыжи и тератомы.

Таблица 3.5 - Структура нозологических форм врожденных пороков развития

n	Нозологические формы ВПР	n	%
1	Центральной нервной системы:	204	32,4
	spina bifida	69	33,8
	гидроцефалия	67	32,8
	анэнцефалия	38	18,6
	акрания	24	11,7
	аплазия	3	1,4
	энцефалоцеле	3	1,4
2	Костно-мышечной системы:	55	8,7
	редукционные пороки конечности	18	32,7
	гастрошизис	12	21,8
	хондродисплазия	8	14,5
	полидактилия	7	12,7
	диафрагмальная грыжа	5	9,1
	тератома	5	9,1
3	Мочевыделительной системы:	15	2,4
	мультикистоз почек	8	53,3
	аплазия почек	1	6,7
	агнезия почек	2	13,3
	гидронефроз почек	4	26,6
4	Половой системы:	6	1,0
	гипоплазия половых органов	2	33,3
	аплазия половых органов	2	33,3
	гипоспадия	2	33,3
5	Желудочно-кишечного тракта:	25	4,0
	атрезии anus	14	56,0
	омфалоцеле	10	40,0
	б. Гиршпрунга	1	4,0
6	Сердечно-сосудистой системы:	172	27,3
	ДМПП	76	44,2
	ДМЖП	67	39,0
	комбинированные пороки сердца	18	10,5
	тетрада Фалло	4	2,3
	пороки артериального ствола	3	1,7
	транспозиция легочной артерии	3	1,7
	дефект 3-х створчатого клапана	1	0,6
7	Челюстно-лицевые аномалии:	29	4,6
	расщелина губы	16	55,2
	расщелина губы и неба	10	34,5
	отсутствие слухового аппарата	3	10,3

8	Лимфатической системы:	21	3,3
	лимфангиома	16	76,2
	лимфедема	3	14,3
	лимфаденома	2	9,5
9	Дыхательной системы:	6	1,0
	гипоплазия легких	6	100,0
10	Множественные пороки развития:	87	13,8
	ММВПР (синдромы)	15	17,2
	МВПР (неуточненные)	72	82,8
11	Хромосомная патология:	9	1,4
	синдром Дауна	5	55,5
	синдром Кьюстмана	2	22,2
	синдром Торторно	1	11,1
	стигмы	1	11,1
	Итого	629	100,0

Значимую часть среди пороков развития пищеварительной системы составили атрезии ануса (56,0%) и омфалоцеле (40,0%). Челюстно-лицевые аномалии чаще представлены пороками развития губы и неба (89,7%). Среди них чаще встречалась расщелина губы (55,2%). Мультикистоз (53,3%) и гидронефроз (26,6%) почек преобладали среди нозологических форм врожденных пороков развития мочевыделительной системы. Среди пороков развития лимфатической системы преобладали лимфангиомы (76,2%). Пороки развития мутагенного происхождения чаще проявлялись в виде неуточненных МВПР (82,8%) и синдрома Дауна (55,5%).

Полученные данные свидетельствуют о влиянии изменения подхода к регистрации пороков развития обязательного учета на частоту ВПР. В связи с чем, нами анализирована частота пороков развития обязательного учета. При этом, из учитываемых 21 нозологий пороков развития обязательного учета выявлены 16 нозологий врожденных пороков развития среди плодов и новорожденных детей. Результаты анализа представлены в табл. 3.6. Как видно из таблицы, более половины случаев врожденных пороков развития составляют пороки развития обязательного учета (57,4%).

Таблица 3.6 - Частота врожденных пороков развития обязательного учета

№	ВПР обязательного учета	n	Диапазон частот (%)
1.	Анэнцефалия	38	6,0
2.	Энцефалоцеле	3	0,5
3.	Гидроцефалия	67	10,6
4.	Spina bifida	69	11,0
5.	Расщелина губы	16	2,5
6.	Расщелина губы и/или неба	10	1,6
7.	Редукционные пороки конечности	18	2,8
8.	Диафрагмальная грыжа	5	0,8
9.	Гастрошизис	12	2,0
10.	Агенезия почек	2	0,3
11.	Транспозиция крупных сосудов	3	0,5
12.	Атрезия apus	14	2,2
13.	Омфалоцеле	10	1,6
14.	Гипоспадия	2	0,3
15.	МВПР	87	13,8
16.	Синдром Дауна	5	0,8
	Всего	361	57,4

В структуре пороков развития обязательного учета наиболее распространены МВПР (13,8%) и пороки развития ЦНС, как spina bifida (11,0%), гидроцефалии (10,6%) и анэнцефалии (6,0%). Следующими распространенными пороками развития явились расщелин губы и неба (4,1%). Далее - редукционные пороки конечностей, гастрошизис и атрезия apus, частота которых составили 2,8%, 2,0% и 2,2% соответственно. Наименьшая частота таких пороков развития, как диафрагмальная грыжа (0,8%), синдром Дауна (0,8%), транспозиция крупных сосудов (0,5%), агенезия почек (0,3%) и гипоспадия (0,3%).

Нами проведен анализ динамики полного спектра врожденных пороков развития плодов и новорожденных детей (табл. 3.7). При этом, рассматривались тенденции частоты полного спектра врожденных пороков развития на уровне систем органов плодов и новорожденных детей за период 2007-2014гг.

Таблица 3.7 - Динамика частоты полного спектра ВПР плодов и новорожденных детей

ВПР систем органов	Годы																	
	2007		2008		2009		2010		2011		2012		2013		2014		Всего	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
МВПР	7	8,0	17	19,5	14	16,1	11	12,6	11	12,6	11	12,6	9	10,3	7	8,0	87	100
ЦНС	12	5,9	24	11,8	36	17,6	26	12,7	32	15,7	25	12,3	24	14,2	20	9,8	204	100
КМС	3	5,5	7	12,7	7	12,7	20	20,0	8	14,5	4	7,3	4	7,3	2	3,6	55	100
ЧЛА	3	10,3	6	20,7	5	17,2	4	13,8	7	24,1	3	10,3	1	3,4	0	,0	29	100
ВПСС	5	2,9	5	2,9	25	14,5	53	30,8	11	6,4	24	14,0	28	16,3	21	12,2	172	100
ЖКТ	2	8,0	4	16	4	16,0	5	20,0	1	4,0	5	20,0	3	12,0	1	4,0	25	100
МВС	0	,0	1	6,7	2	13,3	6	40,0	1	6,7	1	6,6	4	26,7	0	,0	15	100
Половая система	2	33,3	0	,0	0	,0	1	16,7	0	,0	3	50,0	0	,0	0	,0	6	100
Дыхательная система	0	,0	2	33,3	2	33,3	1	16,7	0	,0	0	,0	1	16,7	0	,0	6	100
Лимфатическая система	0	,0	4	19,0	0	,0	9	42,9	2	9,5	1	4,8	2	9,5	3	14,3	21	100
Хромосомная патология	0	,0	1	11	0	,0	2	22,2	5	55,6	0	,0	1	11,1	0	,0	9	100
Всего	34	5,4	71	11,3	95	15,1	138	21,9	78	12,4	77	12,7	82	13,0	54	8,6	629	100

За анализируемый период выявлены разнонаправленные тенденции изменений частоты существенной части полного спектра пороков развития плодов и новорожденных детей. Так, тенденцию к повышению имели показатели частоты МВПР, пороков развития центральной нервной системы, сердечно-сосудистой, костно-мышечной и лимфатической системы плодов и новорожденных детей. Противоположную направленность с тенденцией к понижению имели показатели частоты челюстно-лицевых аномалий и пороков развития органов пищеварения. В динамике спорадический рост имели показатели частоты врожденных пороков развития дыхательной, половой системы и хромосомных патологий.

Результаты исследования распространенности ВПР плодов и новорожденных детей в различных регионах Кыргызской Республики представлены на рисунке 3.4.

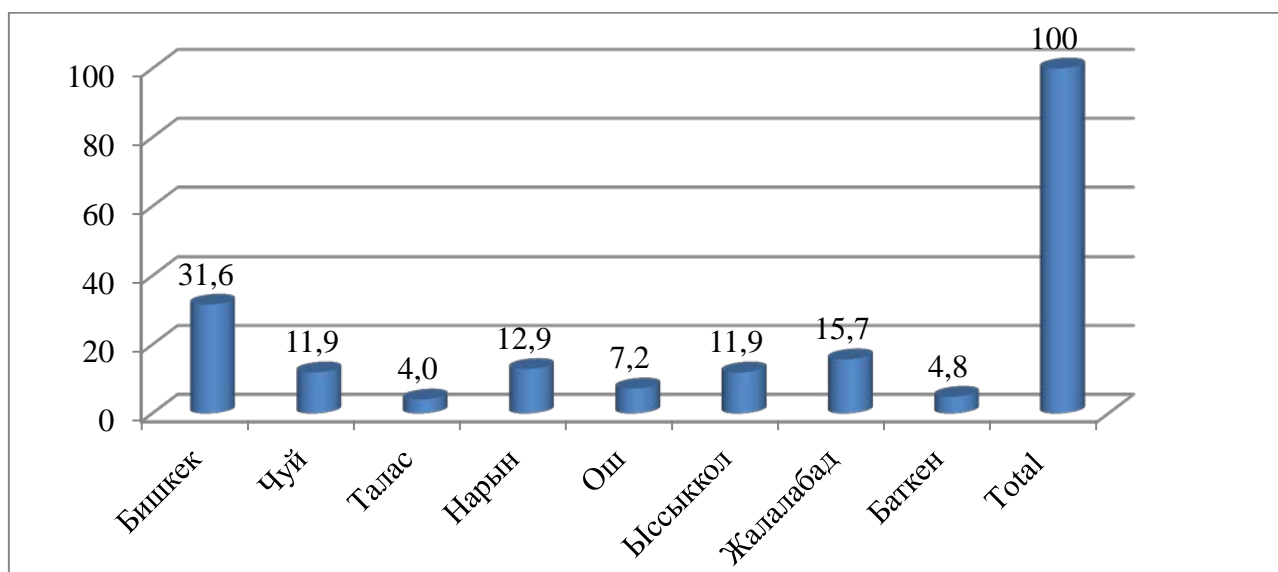


Рисунок 3.4 - Распространенность ВПР плодов и новорожденных в различных территориальных группах Кыргызской Республики.

Распространенность ВПР плодов и новорожденных в городах и областях республики имеет существенное различие. Исследованием установлено колебание частоты полного спектра ВПР плодов и новорожденных детей от 4,0% до 31,6%. Высокий уровень суммарной частоты ВПР врожденных пороков развития плодов и новорожденных детей выявлен в г. Бишкек (31,6%)

относительно других территориальных групп. Второе место по распространенности ВПР среди плодов и новорожденных детей заняли Жалалабадская (15,7%) и Нарынская (12,9%) области. Следующие места в порядке убывания распространенности ВПР плодов и новорожденных заняли Чуйская и Иссык-Кульская области – по 11,9%. Низкими показателями суммарной частоты ВПР плодов и новорожденных характеризовались Таласская, Баткенская и Ошская области, соответственно – 4,0%, 4,7% и 7,2%. Исследованием установлена значительная разница суммарной частоты ВПР плодов и новорожденных у женщин г. Бишкек (столице) и отдаленных областей, таких, как Таласская, Баткенская и Ошская. Различия частоты врожденных пороков развития плодов и новорожденных у женщин г. Бишкек и указанных областей превышало в 7,9, 6,8 и 4,4 раз соответственно.

Таким образом, нами выявлено различие уровня суммарной частоты полного спектра врожденных пороков развития плодов и новорожденных в зависимости от местности проживания женщин. Зарегистрирована выше частота ВПР плодов и новорожденных у женщин Жалалабадской и Нарынской областей. Низкая частота ВПР плодов и новорожденных выявлена у женщин Таласской, Баткенской и Ошской областей. Наблюдаемый высокий уровень суммарной частоты врожденных пороков развития плодов и новорожденных у женщин г. Бишкек, вероятно, обусловлен высоким уровнем пренатальной диагностики.

В вышеуказанных территориальных группах проведен аналогичный сравнительный анализ и оценка частоты врожденных пороков развития систем органов плодов и новорожденных у беременных женщин и родильниц. Исследование показало, что частота пороков развития систем органов плодов и новорожденных детей у женщин исследуемых популяций имеет различные вариации (табл. 3.8). Наибольшие значения частоты 8 форм из 11 изучаемых врожденных пороков развития систем органов плодов и новорожденных детей установлены у беременных женщин и родильниц г. Бишкек.



Таблица 3.8 - Частота врожденных пороков развития плодов и новорожденных в различных регионах КР за 2007-14гг.

ВПР систем органов	Всего	Регионы															
		г. Бишкек		Чуй		Талас		Нарын		Ош		Иссыккол		Жалалабад		Баткен	
		п	%	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%
МВПР	87	16	18,4	8	9,2	5	5,7	19	21,8	8	9,2	11	12,6	16	18,4	4	4,6
ЦНС	204	38	18,6	22	10,8	9	4,4	30	14,7	10	4,9	29	14,2	51	25,0	15	7,4
КМС	55	28	50,9	10	18,2	0	,0	5	9,1	3	5,5	4	7,3	5	9,1	0	,0
ЧЛА	29	9	31,0	5	17,2	0	,0	3	10,3	4	13,8	1	3,4	4	13,8	3	10,3
ЖКТ	25	6	24,0	4	16,0	0	,0	1	4,0	2	8,0	4	16,0	3	12,0	5	20,0
ВПСС	172	82	47,7	19	11,0	7	4,1	17	9,9	13	7,6	20	11,6	11	6,4	3	1,7
МВС	15	4	26,7	3	20,0	1	6,7	2	13,3	1	6,7	3	20,0	1	6,7	0	,0
ПС	6	1	16,7	0	,0	2	33,3	0	,0	0	,0	0	,0	3	50,0	0	,0
Дыхательная система	6	4	66,7	0	,0	0	,0	0	,0	1	6,7	0	,0	1	6,7	0	,0
Лимфатическая система	21	8	38,1	4	19,0	1	4,8	3	14,3	3	14,3	0	,0	2	9,5	0	,0
Хромосомная патология	9	3	33,3	0	,0	0	,0	1	11,1	0	,0	3	33,3	2	22,2	0	,0
Всего	629	199	31,6	75	11,9	25	4,0	81	12,9	45	7,2	75	11,9	99	15,7	30	4,8

Это пороки развития дыхательной системы, ВПСС, КМС, лимфатической системы, хромосомная патология, ЧЛА, МВС и ЖКТ. При этом зафиксирована высокая частота трех форм врожденных пороков развития систем органов плодов и новорожденных: пороков развития дыхательной системы, КМС и ВПСС – 66,7%, 50,9%, 47,7%, соответственно. Второе место по распространенности врожденных пороков развития систем органов плодов и новорожденных заняли Жалалабадская и Нарынская области. Третье место – Чуйская и Иссыккульская области. Низкая частота врожденных пороков развития системы органов плодов и новорожденных выявлены в г. Ош, Таласской и Баткенской областях. Частота грубых пороков развития таких, как множественные врожденные пороки развития выше в Нарынской области, центральной нервной системы в Жалалабадской области, а лимфатической системы в г. Бишкек. Сравнительно другими территориальными группами республики в г. Бишкек и в Чуйской области наблюдалась высокая частота инвалидизирующих пороков развития, к которым относятся ВПСС, КМС, ЧЛА и хромосомная патология. В структуре врожденных пороков развития плодов и новорожденных Жалалабадской области наибольшую частоту составили пороки развития половой системы (50,0%), 2-е место заняли пороки развития центральной нервной системы (25,0%) и 3-е – костно - мышечной системы (22,2%). Реже встречались пороки развития сердечно - сосудистой системы (6,4%). В Нарынской области среди плодов и новорожденных с врожденными пороками развития чаще встречались множественные пороки развития (21,8%), пороки развития центральной нервной системы (14,7%) и лимфатической системы (14,3%). В структуре врожденных пороков развития плодов и новорожденных Чуйской области преобладали пороки развития мочевыделительной (20,0%), костно-мышечной системы (18,2%) и челюстно-лицевые аномалии (17,2%). Среди плодов и новорожденных с врожденными пороками развития Иссык-Кульской области первое место заняли хромосомные патологии (33,3%), второе – пороки развития мочевыделительной системы (20,0%) и третье место – пороки развития пищеварительного тракта (16,0%). Среди плодов и новорожденных с врожденными пороками развития Иссык-

Кульской области первое место заняли хромосомные патологии (33,3%), второе – пороки развития мочевыделительной системы (20,0%) и третье – пороки развития пищеварительного тракта (16,0%). В структуре врожденных пороков развития плодов и новорожденных Таласской области чаще встречались пороки развития половой системы (33,4%), мочевыделительной системы (6,7%) и множественные пороки развития (5,7%). Пороки развития пищеварительного тракта заняли первое место в структуре врожденных пороков развития плодов и новорожденных Баткенской области (20,0%). Второе и третье место заняли челюстно-лицевые аномалии и пороки развития центральной нервной системы, соответственно 10,3% и 7,4%. Пороки развития сердечно – сосудистой системы имели низкую частоту (1,7%). Обращает на себя внимание, что некоторые спектры врожденных пороков развития на примере дыхательной системы, половой системы и хромосомной патологии плодов и новорожденных в отдельные годы во многих регионах республики не регистрировались.

Нами изучены перинатальные потери плодов и новорожденных у женщин исследуемых групп. Перинатальные потери у женщин от общего числа плодов и новорожденных с врожденными пороками развития составили 59,8%. При этом мертворожденные по причине врожденных пороков развития плодов составили 29,4%. Среди них частота гибели плодов в интранатальном периоде на порядок выше по сравнению с погибшими в антенатальном периоде, соответственно 26,4% и 3,0%. Частота живорожденных детей высокая – 70,6%. В то же время, обращает внимание, что одна треть живорожденных детей умерли в раннем неонатальном периоде (30,4%). У женщин контрольной группы не установлены перинатальные потери плодов и новорожденных детей.

Результаты анализа перинатальных исходов у беременных женщин и родильниц в зависимости от врожденных пороков развития систем органов плодов и новорожденных представлены в табл. 3.9. Как видно из таблицы, у беременных женщин гибель плодов в антенатальном периоде чаще происходил по причине пороков развития лимфатической и центральной нервной системы.

Таблица 3.9 - Перинатальные исходы плодов и новорожденных с ВПР

ВПР систем органов	Все го	Перинатальные исходы n=629							
		Мертворожденные n=185				Живорожденные n=444			
		Аntenатальная гибель плода		Интранатальная гибель плода		Живо рожденные		в т.ч. умершие	
	n	%	n	%	n	%	n	%	
МВПР	87	1	1,15	32	36,8	54	62,0	48	77,4
ЦНС	204	9	4,4	104	51,0	91	44,6	53	58,2
КМС	55	2	3,6	13	23,6	40	72,7	2	5,0
ЧЛА	29	0	,0	1	3,4	28	96,5	2	7,1
ЖКТ	25	0	,0	1	4,0	24	96,0	5	20,8
ВПСС	172	0	,0	2	1,1	170	98,9	8	4,7
МВС	15	2	13,3	2	13,3	11	73,3	5	45,5
ПС	6	0	,0	0	,0	6	100,0		
Дыхательной системы	6	0	,0	0	,0	6	100,0	5	83,3
Лимфатической системы	21	5	23,8	11	52,3	5	23,8	3	60,0
Хромосомные патологии	9	0	,0	0	,0	9	100,0	4	44,4
Всего	629	19	3,0	166	26,4	444	70,6	135	30,4

Гибель плодов в интранатальном периоде у беременных женщин наиболее чаще наблюдались при пороках развития лимфатической системы, ЦНС, МВПР и МВС. У многих женщин, родивших детей живыми чаще выявлены пороки развития МВС, ПС, ВПСС, ЖКТ и хромосомные заболевания. Обращает внимание, что в раннем неонатальном периоде у большинства родильниц смерть новорожденных наступила при наличии у них грубых пороков развития таких, как пороки развития дыхательной системы, МВПР, ЦНС и лимфатической системы. У детей, родившихся живыми выявлена высокая частота инвалидизирующих пороков развития таких, как пороки развития

ВПСС, КМС и ЧЛА. При изучении структуры врожденных пороков развития среди плодов и новорожденных выявлено различие: у плодов преобладали пороки развития лимфатической системы (76,1%), ЦНС (55,4%), и МВПР (38,0%); у новорожденных – хромосомные патологии (100,0%), ВПСС (99,0%), пороки ЧЛА (96,5%) и ЖКТ (96,0%).

Таким образом, перинатальные потери у беременных женщин и родильниц составили более половины случаев от числа всех плодов и новорожденных с врожденными пороками развития. Указанное свидетельствует о неблагоприятных перинатальных исходах у женщин с врожденными пороками развития плодов и новорожденных. Проведенное исследование выявил высокий уровень перинатальных потерь в интранатальном и раннем неонатальном периодах. Чаще гибель плодов в антенатальном периоде обусловлены не корригируемыми пороками развития.

### **Резюме**

За последние годы в Кыргызской Республике показатель младенческой смертности снизился с 30,6 на 1000 родившихся в 2007 году до 16,2 в 2017 году. Однако, в структуре причин младенческой смертности существенно выросла смертность от врожденных аномалий развития, которые вышли на второе место. При этом врожденные аномалии имеют динамичный рост: от 11,3% в 2007 году до 18,7% в 2014 году.

По отчётным данным мониторинга врожденных пороков развития Кыргызской Республики средняя суммарная частота рождения детей с ВПР за период 2007-2016 гг. составила 16,1 на 1000 родившихся, что не превышает аналогичные показатели в других странах мира [72, 121, 136, 256, 284]. Она ниже показателя Европы, который по данным EUROCAT за 2003-2007 годы составила 23,9 на 1000 детей [251]. Однако, в Республике, в динамике наблюдалась тенденция к повышению суммарной частоты врожденных пороков развития от 13,5 до 19,2 на 1000 родившихся. В то же время показатель мертворождения детей с врожденными пороками развития снизился в 2,5 раза.

В динамике частота мертворождения детей с врожденными пороками развития имела достаточно стабильное снижение - от 1,8 до 0,7 случаев на 1000 родившихся детей. Также показатель умерших детей с врожденными пороками развития в раннем неонатальном периоде имел тенденцию постепенного снижения от 4,5 до 2,8 случаев на 1000 родившихся живыми. Данный показатель снизился в 1,6 раза.

Определение частоты врожденных пороков развития в республике позволяет оценить ожидаемый их уровень на следующий период наблюдения, и соответственно проводить сравнительный анализ с целью выявления возможного изменения частот. Изучение основных тенденций изменений частоты врожденных пороков развития показало повышение таких показателей, как абсолютный прирост, темп роста и темп прироста. Прогнозирование частоты ВПР методом линейной регрессии установило коэффициент линейного тренда равный +0,658, что свидетельствует о повышении частоты врожденных пороков развития на следующий год.

Наше проспективное исследование установило, что рост частоты врожденных пороков развития обусловлен за счет пороков развития центральной нервной системы, МВПР, сердечно-сосудистой системы, костно-мышечной системы, челюстно-лицевых аномалий, а также пороков развития системы пищеварения плодов и новорожденных. Согласно данным отечественных и зарубежных исследований в последние годы наблюдается увеличение врожденных пороков развития и хромосомных нарушений за счет роста прерванных беременностей по поводу выявленных врожденных пороков развития у плодов [85, 129, 154, 251, 317]. По данным авторов самой высокой является частота пороков развития центральной нервной системы.

При анализе официальных данных ЦЭЗ при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики заболеваемость детей врожденными пороками развития в возрасте от 0 до 14 лет включительно за период 2007-2016 гг. в среднем составила 126,0 на 100 000 детского населения. В то же время, за указанный период выявлен почти 2-х кратный рост заболеваемости детей

врожденными пороками развития. Рост заболеваемости детей врожденными пороками развития был обусловлен ростом заболеваний прочими пороками развития (63,7 на 100 000 детей) и пороками развития сердечно - сосудистой систем (45,0 на 100 000 детей). Следующее место заняли расщелина губы и/или без расщелины неба (10,2 на 100000 детей). Установлены низкая частота синдрома Дауна (5,24 на 100 000 детей) и пороков развития нервной трубки – анэнцефалии и подобных пороков развития (1,63 на 100 000 детей).

Вышеуказанный показатель заболеваемости детей врожденными пороками развития в возрасте от 0 до 14 лет в Кыргызской Республике значительно ниже, чем Российской Федерации (2007 г. – 1104,5) и Республики Башкортостан (2008 году – 403,2 на 100 тыс.). Данные литературы указывают на значительные колебания частоты врожденных пороков развития, что связано с различными методами их учета и используемым регистром [72, 105, 136].

При сравнительном анализе популяционной частоты врожденных пороков развития в территориальных группах Кыргызской Республики установлены их особенности распространения. Так, частота врожденных пороков развития новорожденных высокая в г. Бишкек и Ош, составившая 36,9 и 21,9 на 1000 родившихся соответственно. Выше частота рождения детей с врожденными пороками развития и в Чуйской и Иссык-Кульской областях. Далее по уровню показателя занимают Ошский и Баткенский области. Низкая частота врожденных пороков развития в Жалалабадской, Нарынской и Таласской областях. Бишкек и Ош, являясь одними из самых населенных, промышленно развитых городов, а в последнее время и наблюдающимся ростом автотранспорта, характеризуются наихудшей экологической обстановкой, обусловленной указанными техногенными факторами [45, 160]. Чуйская долина отличается и техногенными, и антропогенными факторами (пестициды, химические удобрения). А, в Нарынской и Таласской областях антропогенный и техногенный факторы не столь значимы, так как они являются преимущественно животноводческими зонами. В Ошской,

Баткенской и Жалалабадской областях более выражен антропогенный фактор, где развиты овощеводство и выращивание хлопка.

Выявленные нами особенности распространенности врожденных пороков развития плодов и новорожденных в различных территориальных группах объясняются также возможностями пренатальной диагностики и различными подходами к регистрации пороков развития. По данным научных публикаций вариации частоты врожденных пороков развития у новорожденных отмечаются многими отечественными и зарубежными исследователями [6, 51, 71, 220, 251]. Улучшение пренатальной диагностики пороков развития у плодов в ранних сроках гестации, приводит к повышению их выявляемости и регистрации [312].

Нами выявлены существенные различия регистрации частоты полного спектра врожденных пороков развития плодов и новорожденных детей. В структуре полного спектра врожденных пороков развития плодов и новорожденных детей преобладали пороки развития центральной нервной системы, сердечно - сосудистой системы и множественные пороки развития. Далее, в порядке убывания находились пороки развития костно-мышечной системы, челюстно-лицевые аномалии, пороки развития лимфатической системы, пищеварительной системы, мочевыделительной системы, хромосомные заболевания, пороки развития органов дыхания и половой системы плодов и новорожденных. Частота грубых пороков развития, как множественные врожденные пороки развития плодов и новорожденных преобладали в Нарынской области, центральной нервной системы - Жалалабадской области, а лимфатической системы в г. Бишкек. Частота инвалидизирующих пороков развития, как врожденные пороки развития сердечно-сосудистой системы, костно-мышечной системы, челюстно-лицевые аномалии и хромосомная патология плодов и новорожденных преобладали в г. Бишкек и Чуйской области.

Мы полагаем, что территориальный мониторинг суммарной частоты полного спектра врожденных пороков развития является важным элементом в системе надзора за ВПР и индикатором мутагенной активности различных



факторов среды. Однако, мы также полагаем, что реальная оценка степени влияния факторов среды на формирование врожденных пороков развития плода возможно только в результате анализа базы данных при длительном наблюдении, что послужит основой для выявления связей причины и следствия.

В настоящем исследовании в структуре нозологических форм врожденных пороков развития центральной нервной системы чаще выявлены такие пороки, как спинномозговая грыжа, гидроцефалия, анэнцефалия и акrania. В структуре нозологических форм врожденных пороков развития сердечно – сосудистой системы доминирующими явились пороки развития межпредсердной и межжелудочковой перегородки. Результаты нашего исследования согласуются с данными исследователей, указывающие на высокую частоту пороков развития межжелудочковой и межпредсердной перегородок среди пороков развития сердечно–сосудистой системы [82, 312]. Меньше встречались грубые пороки развития, как тетрадо Фалло, дефект 3-х створчатого клапана и транспозиция легочной артерии. Существенная часть нозологических форм врожденных дефектов костно-мышечной системы была представлена редуцированными пороками конечностей и гастрошизисом. Среди пороков развития органов пищеварения значимую часть составили атрезия анус и омфалоцеле. Пороки развития губы и неба преобладали среди челюстно-лицевых аномалий. Среди нозологических форм МВС чаще встречались мультикистоз и агнезия почек. Лимфангиомы превалировали среди нозологических форм пороков развития лимфатической системы. Пороки развития мутагенного происхождения чаще проявлялись в виде МВПР и синдрома Дауна. Низкий уровень выявляемости таких нозологических форм пороков развития, как тетрадо Фалло, дефект 3-х створчатого клапана, транспозиция легочной артерии и диафрагмальной грыжи, которые вероятно обусловлены неодинаковыми возможностями диагностики врожденных аномалий и подходом их регистрации [138].

Сравнительный анализ пороков развития обязательного учета выявил различие регистрации их официальной статистикой ЦЭЗ МЗ КР и настоящим клинико-эпидемиологическим исследованием. По данным ЦЭЗ, в структуре врожденных пороков развития обязательного учета преобладали прочие пороки развития и пороки развития сердечно - сосудистой системы. Низкий уровень заболеваемости детей синдромом Дауна (5,24 на 100 000 детей) и пороками развития нервной трубки - анэнцефалией и подобными пороками развития (1,63 на 100 000 детей). Тогда, как по данным клинико-эпидемиологического исследования в структуре пороков, подлежащих обязательному мониторингу наиболее распространены МВПР (13,8%), spina bifida (13,0%), гидроцефалии (12,2%) и анэнцефалии (8,1%). Следующим по частоте явились расщелина губы и/или без неба (4,1%).

В результате полученных данных в исследовании мы пришли к заключению, что в нашей Республике частота врожденных пороков развития на протяжении исследуемого периода имеет тенденцию роста, и более половину из них составляют пороки развития обязательного учета. Из чего следует, что растет влияние возможных тератогенных факторов на население. Различие регистрации врожденных пороков развития обязательного учета официальной статистикой и клинико-эпидемиологическим исследованием обусловлено различным подходом регистрации их среди популяции. По данным ЦЭЗ отсутствуют данные о таких пороках развития обязательного учета, как МВПР, диафрагмальная грыжа, редуцированные пороки конечностей, атрезия anus, гастрошизисе, транспозиция крупных сосудов, агенезия почек и гипоспадия. Указанное, свидетельствует о не полной регистрации пороков развития обязательного учета официальной статистикой ЦЭЗ МЗ КР. Результаты нашего исследования показывают, что необходимо изменить подход в регистрации пороков обязательного учета ЦЭЗ. Полагаем, что дифференцированный подход и дополнение мониторинга вышеуказанными формами пороков развития позволит оценить истинную частоту тератогенных дефектов развития плодов.

Перинатальные потери у женщин от общего числа плодов и новорожденных с врожденными пороками развития составили 59,8%. Высокий уровень перинатальных потерь среди плодов и новорожденных обусловлен мертворождениями и смертностью новорожденных в раннем неонатальном периоде по причине врожденных пороков развития. Причиной мертворождений были гибель плодов в антенатальном и интранатальном периодах. Гибель плодов в антенатальном периоде чаще произошли при пороках развития лимфатической и центральной нервной системы. Интранатальная гибель плодов наиболее часто наблюдались при пороках развития лимфатической системы, ЦНС и МВПП. У детей, родившихся живыми, чаще зарегистрированы инвалидизирующие пороки развития, как пороки ВПСС, КМС, ЧЛА и ЖКТ. Смерть новорожденных в раннем неонатальном периоде наблюдались чаще при таких некорректируемых пороках развития, как МВПП, пороки развития ЦНС, дыхательной и лимфатической системы.

Для решения существующей проблемы эпидемиологического надзора и контроля вышеуказанной группы пороков развития обязательного учета необходимо создание регионально ориентированных систем мониторинга врожденных аномалий развития. Реальная оценка частоты и распространенности врожденных пороков развития, в том числе и пороков развития обязательного учета, может способствовать совершенствованию и оптимизации программы профилактики, ориентированных на региональные уровни, и в целом по республике.

### **3.2. Оценка факторов риска формирования врожденных пороков развития плодов и новорожденных у женщин**

Врождённые пороки развития являются одной из актуальной медико-социальной проблемой, в связи с их высоким уровнем летальности и инвалидности. В настоящее время изучение причины и факторов риска

развития врождённых пороков приобретают особое значение. Это необходимо для разработки комплексных программ по профилактике формирования и заболеваемости данного контингента детей.

В настоящем исследовании, при анализе анамнестических данных и клинико-лабораторных обследований исследуемых женщин, факторы риска формирования врожденных пороков развития плодов и новорожденных были разделены на следующие группы: *социальные, медицинские и экологические*. В качестве *социальных факторов* изучались следующие характеристики женщин: образование, профессиональная принадлежность и местность проживания. К *медицинским* факторам были отнесены: возраст беременных женщин, менархе, паритет беременности, акушерский и гинекологический анамнез, наличие у женщин сопутствующих соматических и гинекологических заболеваний, профилактический прием фолиевой кислоты женщинами, течение и исход беременности для женщин и плодов, а также пренатальный скрининг врожденной патологии плодов. К экологическим факторам отнесены сезон зачатия и техногенная нагрузка женщин.

### **3.2.1. Социальные факторы риска формирования врожденных пороков развития плодов и новорожденных у женщин**

Изучена вероятность формирования врожденных пороков развития плодов у женщин в зависимости от имеющихся социальных факторов риска матери (образование, профессиональная принадлежность, местность проживания). Воздействие каждого фактора и ее значимость оценивались статистическими методами. Для максимальной объективизации исследования вычислялся показатель отношения шансов.

Результаты анализа образовательного уровня женщин исследуемых групп представлены на рисунке 3.5. Нами обнаружены значимые различия образовательного уровня беременных женщин исследуемых групп. По полученным данным в группе женщин с врожденными пороками развития плодов (основная группа) в 3 раза больше женщины со средне - техническим

образованием по сравнению с контрольной группой, ( $p < 0,001$ ). Однако, женщин с высшим образованием в 1,9 раз меньше в основной группе, сравнительно с контрольной группой ( $p < 0,001$ ). Женщины с общим средним образованием в исследуемых группах достоверной разницы не имели, ( $p > 0,05$ ).

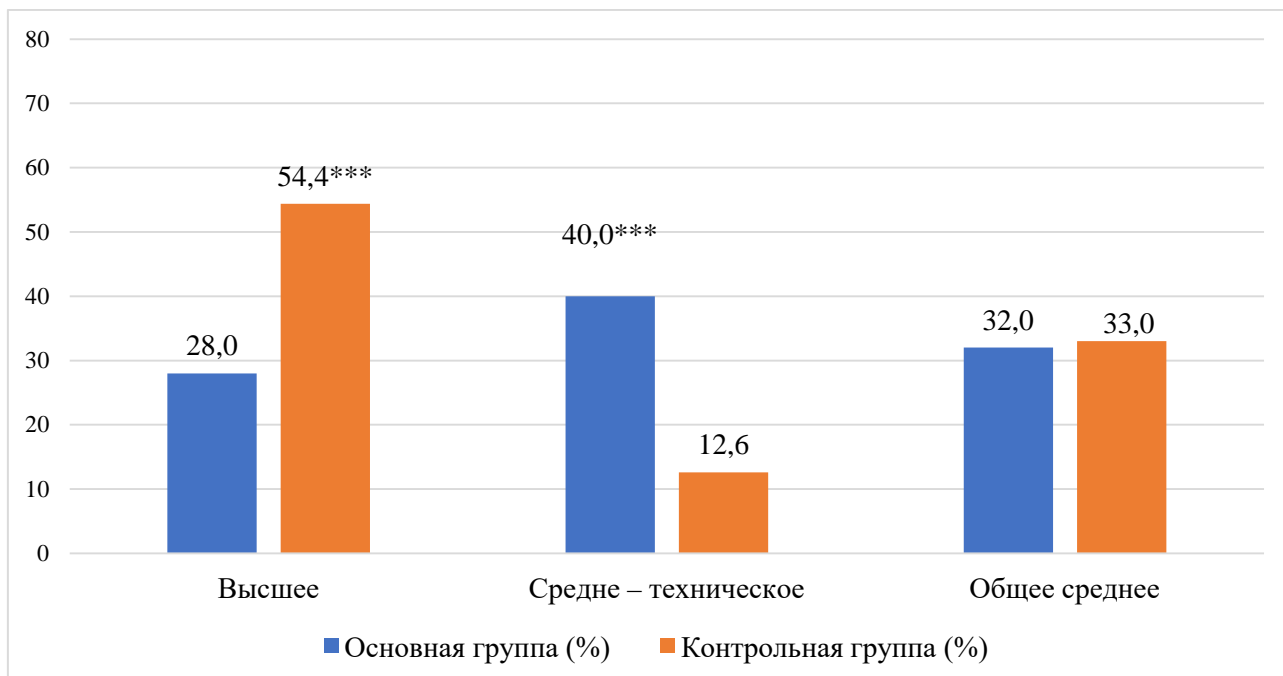


Рисунок 3.5 - Образовательный статус женщин исследуемых групп.  
Примечание: \*\*\*- различия статистически высоко значимы,  $p < 0,001$ .

При изучении статистической взаимосвязи не установлена влияния образования женщин средним образованием (ОШ=0,95, 95% ДИ: 0,68 – 1,33) на формирование врожденных пороков развития плодов. Так, как у женщин с высшим и со средне - техническим образованием, подготавливаемых для работы в производстве 95% ДИ находился в пределах критического диапазона мы их отнесли к предупреждающим факторам риска развития ВПР, соответственно имели значения ОШ=0,35, 95% ДИ: 0,17 – 0,74,  $p < 0,01$  и ОШ=0,40, 95% ДИ: 0,36 – 0,44,  $p < 0,001$ .

Далее, нами изучен профессиональный статус женщин в исследуемых группах (рисунок 3.6). При этом, в основной группе достоверно чаще выявлены домохозяйки и рабочие, соответственно  $p < 0,05$  и  $p < 0,05$ . Частота служащих и студенток больше в контрольной группе (соответственно  $p < 0,01$  и  $p < 0,05$ ).

При изучении влияния профессиональной принадлежности женщин на формирование врожденных пороков развития у плодов установлена статистическая взаимосвязь с рабочей профессией женщин (ОШ=1,98, 95% ДИ: 1,27 – 3,10,  $p < 0,01$ ). Не установлена статистическая связь возникновения врожденных пороков развития у плодов с профессией женщин - домохозяйки (ОШ=1,28, 95% ДИ: 0,93 – 1,76,  $p > 0,05$ ). Установлена взаимосвязь со служащими (ОШ=0,15, 95% ДИ: 0,13 – 0,18,  $p < 0,05$ ) и студентками (ОШ=0,04, 95% ДИ: 0,03 – 0,16,  $p < 0,05$ ). Так, как при данных факторах 95% ДИ не попадает под 1, то их мы определили предупреждающими факторами ВПР.

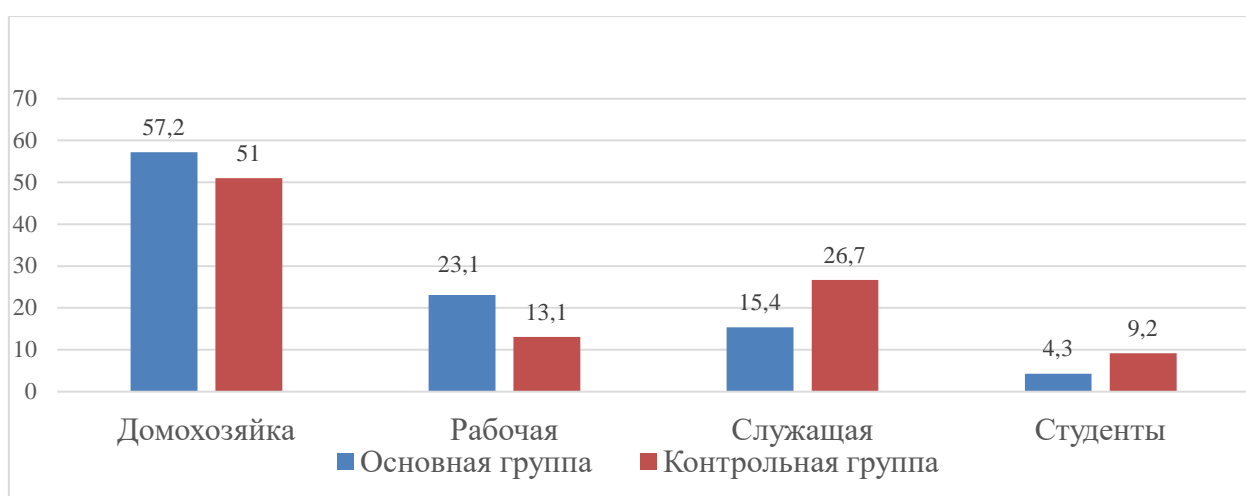


Рисунок 3.6 - Профессиональный статус женщин исследуемых групп.

Примечание: \*- различия статистически значимы,  $p < 0,05$ ;

\*\* - различия статистически высоко значимы,  $p < 0,01$ .

Анализ местности проживания показало, что почти в 2 раза больше женщины основной группы проживали в сельской местности (66,5%), сравнительно контрольной (33,5%), ( $p < 0,001$ ). Жительниц города в 2 раза меньше в основной группе относительно контрольной группы (соответственно 32,5% и 67,5%), ( $p < 0,001$ ).

При изучении врожденных пороков развития систем органов плодов и новорожденных в зависимости от местности проживания женщин (рисунок 3.7) установлено преобладание у плодов и новорожденных жительниц села таких пороков развития, как МВПР, ЦНС, ЖКТ, МВС, ПС и хромосомной патологии. У плодов и новорожденных жительниц городской местности чаще встречались

врожденные пороки развития костно-мышечной и дыхательной системы, ВПСС, лимфатической системы и ЧЛА.

Нами установлена статистическая связь формирования врожденных пороков развития плодов и новорожденных с проживанием женщин в сельской местности (ОШ= 4,11 95% ДИ: 2,94 – 5,75, p=0,05).

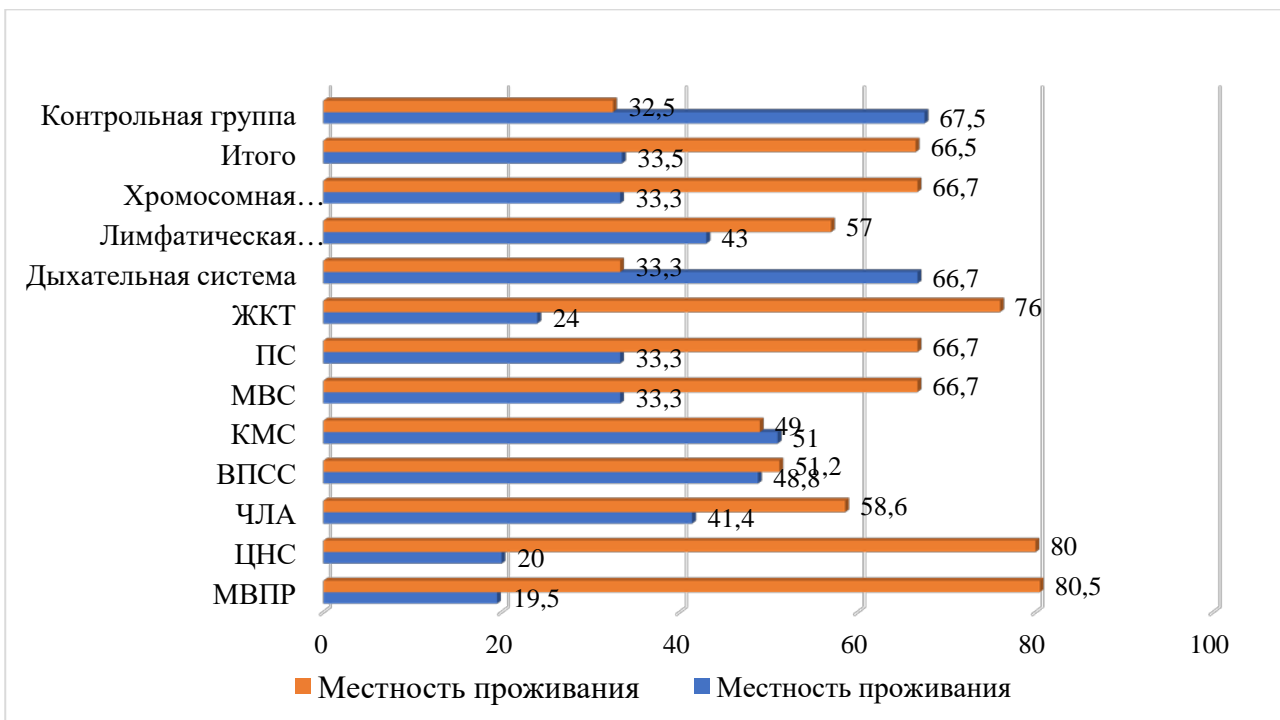


Рисунок 3.7 - Местность проживания женщин исследуемых групп.

### 3.2.2. Медицинские факторы риска формирования врожденных пороков развития плодов и новорожденных у женщин

Изучение возраста женщин показало, что большинство женщин исследуемых групп находились в активном репродуктивном возрасте, т.е. от 21 до 34 лет (табл. 3.10).

Таблица 3.10 - Возрастной аспект женщин исследуемых групп

Возраст женщин (лет)	Основная группа			Контрольная группа			p
	n	%	ДИ	n	%	ДИ	
18-20	82	13,0	10,6 – 16,0	18	8,7	5,4 – 13,7	0,12
21-34	464	73,8	70,1 – 77,1	170	80,6	74,4 – 85,6	0,06
35 и старше	83	13,2	10,7 – 16,2	18	8,7	5,4 – 13,7	0,12

При этом нами не установлено достоверной разницы показателей частоты ( $p > 0,05$ ). Частота женщин юного возраста (от 18 до 20 лет) преобладали в основной группе. Однако, достоверной разницы показателей сравнительно с контрольной группой не выявлено ( $p > 0,05$ ). Также, частота женщин старшего репродуктивного возраста (35 лет и старше) преобладала в основной группе. Но, достоверной разницы показателей сравниваемых групп не установлено ( $p > 0,05$ ).

Изучена взаимосвязь возраста беременных женщин с вероятностью возникновения врожденных пороков развития у плодов. При этом не установлена статистическая взаимосвязь формирования врожденных пороков развития плодов с возрастом женщин репродуктивного возраста. Однако так, как нижний диапазон 95% ДИ для возраста матери 35 лет и старше составил ближе к 1 (ОШ=1,59, 95% ДИ: 0,98 – 2,90,  $p < 0,05$ ) мы предполагаем, что данный возрастной аспект близок (или имеет тенденцию) к факторам риска возникновения ВПР у плода.

Анализ установления менструального цикла показало, что у большинства женщин основной и контрольной групп «менархия» наступила в оптимальный срок, т.е. в 13–15 лет, соответственно 78,7% и 76,7%. Как, в основной так и контрольной группе частота женщин, у которых наблюдалось позднее наступление «менархии» (15,4% и 15,5%) выше по сравнению с ранней «менархией», соответственно 5,9% и 7,8%. При изучении возраста начала менструального цикла у женщин с врожденными пороками развития систем органов плодов и новорожденных детей поздние «менархии» чаще выявлены в группе женщин с пороками развития мочевыделительной системы (26,7%), МВПР (20,7%) и центральной нервной системы (20,6%). Ранние же «менархии» чаще наблюдались у женщин с пороками развития лимфатической и сердечно – сосудистой системы плодов и новорожденных детей, соответственно 9,5% и 9,3%.

Результаты изучения паритета родов женщин исследуемых групп представлены на рисунке 3.8. Основную часть в обеих группах составили



повторнородящие. Первородящие и многородящие преобладали в основной группе. Однако, достоверной разницы указанных показателей между исследуемыми группами не установлено ( $p>0,05$ ).

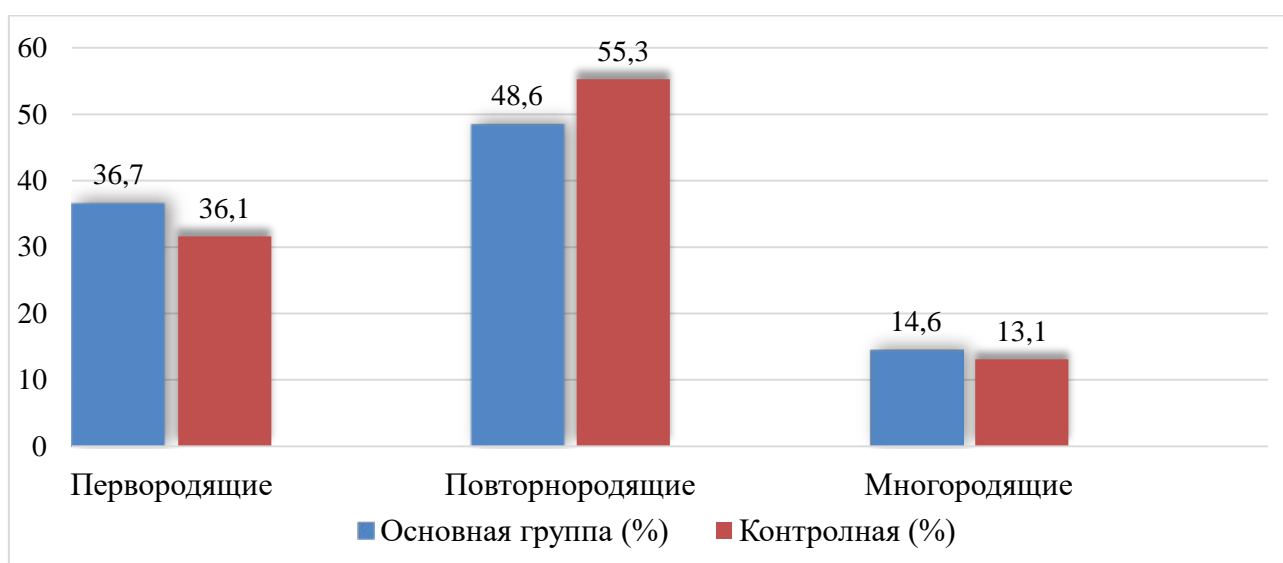


Рисунок 3.8 - Паритет родов исследуемых женщин.

При анализе развития врожденных пороков систем органов в зависимости от паритета родов чаще у первородящих женщин зафиксированы плоды и новорожденные с пороками развития половой системы (50,0%) и МВПР (44,8%). У плодов и новорожденных повторнородящих женщин наиболее чаще встречались хромосомная патология (55,6%), пороки развития дыхательной системы (66,7%), лимфатической (57,1%), ВПСС (57,0%), пороки развития ЖКТ (56,0%), ЦНС (44,6%), ЧЛА (55,2%) и КМС (43,6%). Пороки развития мочевыделительной (33,3%) и дыхательной систем (33,3%) чаще встречались у плодов и новорожденных детей многородящих женщин.

Изучение статистической взаимосвязи между паритетом родов женщин и вероятностью возникновения врожденных пороков развития плодов не установило их связи. Так, показатель ОШ первородящих составил 1,26, 95% ДИ: 0,90 – 1,76, ( $p>0,05$ ); повторнородящих 0,76, 95% ДИ: 0,56 – 1,05, ( $p>0,05$ ); многородящих 1,13, 95% ДИ: 0,71 – 1,80, ( $p>0,05$ ).

Очевидно, что при исследовании состояния репродуктивной функции женщин для определения состояния будущего ребенка первостепенным

является изучение соматического и гинекологического состояния беременных женщин. Осложненное течение беременности и родов чаще всего обусловлены ухудшением состояния репродуктивного здоровья женщин, и вследствие чего повышается риск рождения больных детей [41, 97, 115, 123, 169, 223].

Учитывая указанное, первоначально проведено изучение экстрагенитальной заболеваемости женщин исследуемых групп (табл. 3.11). При этом, в 1,2 раза чаще экстрагенитальные заболевания выявлены у женщин основной группы по сравнению с контрольной, 52,6% и 41,3% соответственно ( $p < 0,001$ ).

Таблица 3.11 – Частота и структура экстрагенитальных заболеваний у женщин исследуемых групп

Экстрагенитальные заболевания	Основная группа (n=629)			Контрольная группа (n=629)			p
	n	%	ДИ	n	%	ДИ	
Б. крови (анемия)	133	21,1	18–25	11	5,3	3–10	0,000
Б. ССС	26	4,1	2,8–6,0	13	6,3	3,5–11	0,273
Б. МВС	77	12,2	10–15	21	10,0	7–15	0,534
Б. зрения	17	2,7	1,6–4,4	6	3,0	1,2–6,5	0,932
Хронические неспецифические болезни	2	0,3	0,1–0,6	1	0,5	0,3–3,1	0,747
Б. нервной системы	4	0,6	0,2–1,7	6	3,0	1,2–6,5	0,025
Б. эндокринной системы	11	1,8	1–3	4	1,9	0,6–5,2	0,924
Аллергические болезни	3	0,4	0,1–1,5	2	1,0	0,1–3,6	0,782
Б. органов дыхания	25	4,0	2,5–5,8	6	3,0	1,2–6,5	0,626
Б. органов ЖКТ	24	3,8	2,5–5,7	7	3,4	1,5–7,2	0,950
Наследственные болезни	9	1,4	0,7–2,8	8	3,9	1,8–7,8	0,06
Сахарный диабет	1	0,16	0,05–0,3	0	,0		
Заболевания щитовидной железы	10	1,6	0,5–3,0	4	1,9	0,6–5,2	0,872
Всего	331	52,6	25 – 57	85	41,3	15 – 72	0,000

Как видно из таблицы, структура экстрагенитальных заболеваний основной группы характеризовалась достоверно высокой частотой болезни крови, представленной анемией - 21,1%, ( $p < 0,001$ ). На втором месте – болезни

мочевыделительной системы (12,2%). Третье место занимали болезни сердечно – сосудистой системы (4,1%) органов дыхания (4,0%) и пищеварения (3,8%). Однако, указанные показатели статистической разницы не имели ( $p > 0,05$ ). Реже наблюдались не специфические хронические заболевания и аллергические болезни. У женщин контрольной группы экстрагенитальная патология выявлена сравнительно реже. В структуре заболеваний у них преобладали болезни мочевыделительной системы. На втором месте – болезни сердечно-сосудистой системы и крови. На третьем месте – наследственные заболевания и болезни органов пищеварения. Реже выявлены хронические неспецифические заболевания и аллергические болезни. Указанные показатели статистической значимости не имели ( $p > 0,05$ ). Однако, у женщин контрольной группы достоверно чаще выявлены заболевания нервной системы ( $p < 0,05$ ).

Изучение взаимосвязи состояния здоровья женщин с вероятностью формирования ВПР у плодов и новорожденных выявило значимую связь с болезнью крови женщины – анемией (ОШ=4,75, 95% ДИ: 2,51–8,99,  $p < 0,001$ ). Статистически значимого влияния остальных экстрагенитальных заболеваний матери на формирование врожденных пороков развития плодов и новорожденных не установлено.

Сравнительный анализ структуры экстрагенитальных заболеваний у женщин с ВПР систем органов плодов и новорожденных детей представлен на рисунке 3.9. При этом вариации частоты экстрагенитальных заболеваний у женщин колебались от 16,6% до 55,5%. Наиболее чаще экстрагенитальные заболевания выявлены у женщин с хромосомной патологией (55,5%), пороками развития лимфатической системы (47,6%), МВС (46,7%), ЦНС (43,1%), ЧЛА (41,4%) и ВПСС (40,1%) плодов и новорожденных. Реже наблюдались экстрагенитальные заболевания у женщин с пороками развития органов пищеварения (24,0%), дыхательной (16,6%) и половой системы (16,6%) плодов и новорожденных.

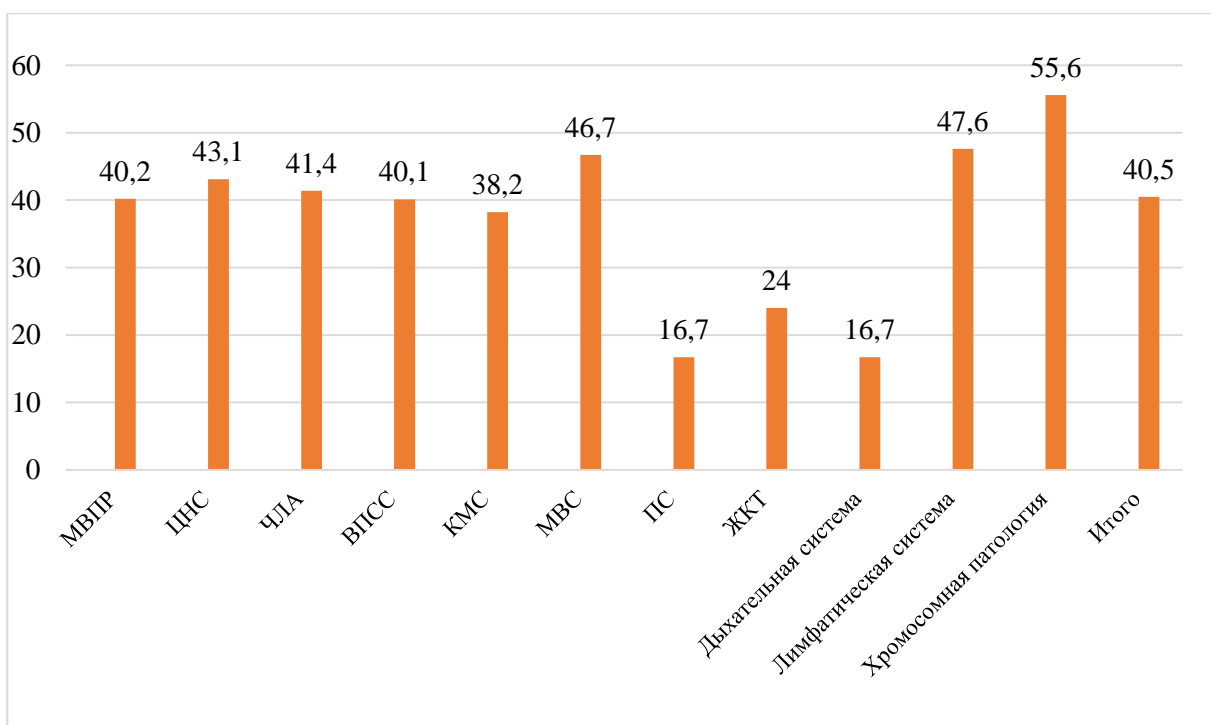


Рисунок 3.9 - Частота экстрагенитальных заболеваний у женщин с ВПР систем органов плодов и новорожденных.

Определенный интерес представляла гинекологическая заболеваемость женщин исследуемых групп. Гинекологическая заболеваемость женщин основной группы составила 34,2% в то время, как контрольной группы 32,5%. При статистическом анализе достоверной разницы показателей не установлена ( $p>0,05$ ). В табл. 3.12 представлены результаты анализа частоты и структуры гинекологических заболеваний женщин исследуемых групп. В структуре гинекологических заболеваний у женщин основной и контрольной группы преобладали воспалительные заболевания органов малого таза, но достоверной разницы показателей не установлено ( $p>0,05$ ). Следует отметить, что такие гинекологические заболевания, как бесплодие, эктопия шейки матки, ВПР половых органов, кольпит и УГИ чаще выявлены у женщин основной группы. Однако, статистического различия показателей указанных заболеваний у женщин сравниваемых групп не установлено ( $p>0,05$ ). Доброкачественные заболевания гениталий, представленные миомами матки, наблюдались почти одинаково у женщин исследуемых групп ( $p>0,05$ ).

Таблица 3.12 – Частота и структура гинекологических заболеваний женщин исследуемых групп

Гинекологические заболевания	Основная группа (n=629)			Контрольная группа (n=206)			p
	n	%	ДИ	n	%	ДИ	
ВЗОМТ	56	8,9	6,8–13,6	26	12,6	8,6–18,1	0,155
Бесплодие	15	2,4	0,6–5,2	4	1,9	0,6–5,2	0,920
НМЦ	12	1,9	1,0–3,4	3	1,5	0,6–3,8	0,462
Доброкачественные заболевания	8	1,3	0,6 – 2,6	3	1,5	0,6–3,8	0,880
Эктопия шейки матки	55	8,7	6,8–11,5	14	6,8	3,9–11,4	0,378
ВПР половых органов	10	1,6	0,9–3,0	0	,0		
Кольпит	52	8,3	6,7–11,3	13	6,3	4,6–12,4	0,260
УГИ	7	1,1	0,8–2,4	4	1,9	0,6–5,2	0,898
Всего	215	34,2	23,4–37,0	67	32,5	21,3–34,0	0,928

Сравнительный анализ частоты гинекологических заболеваний среди женщин с ВПР систем органов плодов и новорожденных представлен в табл. 3.13. Как видно из таблицы, воспалительные заболевания органов малого таза чаще выявлены у женщин с хромосомной патологией и ВПР половой системы плодов и новорожденных. Кольпиты и УГИ чаще обнаружены у женщин с ВПР КМС и ЧЛА плодов и новорожденных. У женщин с эктопией шейки матки чаще наблюдались пороки развития МВС, ЧЛА и КМС плодов и новорожденных. Бесплодие чаще выявлены у женщин с хромосомной патологией, МВПР, ВПР лимфатической системы плодов и новорожденных детей. У женщин с НМЦ чаще встречались пороки развития половой системы, лимфатической системы, ЦНС и МВПР плодов и новорожденных. Доброкачественные заболевания гениталий чаще наблюдались у женщин с ВПР половой системы и хромосомной патологией плодов и новорожденных. У женщин с ВПР половых органов чаще отмечены рождение детей с ВПР половой и мочевыделительной системы.

Таблица 3.13 - Частота гинекологических заболеваний у женщин различных групп с ВПР систем органов плодов и новорожденных

ВПР систем органов	Всего	Гинекологические заболевания															
		ВЗОМТ		Кольпит		УТИ		Эктопия шейки матки		Бесплодие		НМЦ		Доброкачественные заболевания		ВПР половых органов	
	n	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
МВПР	87	8	9,2	5	5,7	1	1,1	7	8,0	6	6,9	2	2,3	1	1,1	2	2,3
ЦНС	204	19	9,3	20	9,8	1	5,1	15	7,4	2	1,0	6	2,9	1	0,5	4	2,0
КМС	55	5	9,1	7	12,7	1	1,8	5	9,1	2	3,6	1	1,8	1	1,8	1	1,8
ЧЛА	29	1	3,4	3	10,3	1	3,4	3	10,3	1	3,4	0	,0	1	3,4	0	,0
ВПСС	172	0	,0	1	4,0	0	,0	2	8,0	0	,0	0	,0	0	,0	0	,0
ЖКТ	25	14	8,1	13	7,6	2	1,2	15	8,7	1	0,6	0	,0	1	0,6	0	,0
МВС	15	1	6,7	1	6,7	1	6,7	2	13,3	0	,0	0	,0	0	,0	1	6,7
ПС	6	0	,0	0	,0	0	,0	0	,0	0	,0	1	16,7	2	33,3	2	33,3
Дыхательная система	6	1	16,7	0	,0	0	,0	1	16,7	0	,0	0	,0	0	,0	0	,0
Лимфатическая система	21	3	14,3	1	4,8	0	,0	2	9,5	1	4,8	2	9,5	0	,0	0	,0
Хромосомная патология	9	4	44,4	1	11,1	0	,0	3	33,3	2	22,2	0	,0	1	11,1	0	,0
Всего	629	56	8,9	52	8,3	7	1,1	55	8,7	15	2,4	12	1,9	8	1,3	10	1,6

При изучении влияния гинекологических заболеваний женщин на формирование врожденных пороков развития у плодов и новорожденных статистически значимой взаимосвязи не установлено (ОШ=1,0, 95% ДИ: 0,70–1,42,  $p>0,05$ ).

Также, мы изучили акушерский анамнез женщин с врожденными пороками развития плодов и новорожденных (табл. 3.14).

Таблица 3.14 - Акушерский анамнез женщин исследуемых групп

Акушерский анамнез	Основная группа (n=629)			Контрольная группа (n=206)			p
	n	%	ДИ	n	%	ДИ	
Самопроизвольный выкидыш	86	13,7	11-17	20	9,7	6-14	0,017
Преждевременные роды в т.ч. ранние	28	4,5	3-6	8	3,9	1,8-7,8	0,880
Замершая беременность	15	2,4	1,4-4,0	9	4,4	2,1-8,4	0,215
Мертворождения	5	0,8	0,3-1,0	4	1,9	0,6-5,2	0,320
ВПР у детей	7	1,1	1,0-1,5	2	1,0	0,3-3,6	0,621
Всего	141	22,4	16,7-29,5	43	20,9	11,1-36,8	0,318

Анализ акушерского анамнеза женщин показал, что неблагоприятный исход предыдущих беременностей чаще имели женщины основной группы сравнительно с контрольной группой, соответственно показатели составили 22,4% и 20,9%. Как показывает анализ, частота осложнений беременности выше у женщин основной группы, но достоверной разницы показателей не установлено ( $p>0,05$ ). Однако, у женщин основной группы в отличие от контрольной в анамнезе достоверно чаще наблюдались самопроизвольные прерывания беременности ( $p < 0,05$ ).

Результаты изучения акушерского анамнеза женщин с ВПР систем органов плодов и новорожденных представлены в табл. 3.15.

Таблица 3.15 - Акушерский анамнез женщин с врожденными пороками развития системы органов плода

ВПР систем органов	Всего	Исход беременности (n=629)									
		Самопроизвольные выкидыши		Преждевременные роды		Замершая беременность		Мертворождения		ВПР у детей	
	n	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
МВПР	87	19	21,8	7	8,0	9	10,3	1	1,1	2	2,3
ЦНС	204	29	14,2	8	4,0	5	2,5	1	0,5	3	1,5
ЧЛА	29	4	13,8	2	6,9			1	3,4		
ВПСС	174	24	14,0	7	4,1	1	0,6				
КМС	55	6	11,0	2	3,6						
Лимфатическая система	21	3	14,3	1	4,8			1	4,8	1	4,8
Хромосомная патология	9	1	11,1					1	11,1	1	11,1
Дыхательная система	6			1	16,7						
Всего		86	13,7	28	4,5	15	2,4	5	0,8	7	1,1



Чаще самопроизвольные прерывания беременности выявлены у женщин с пороком развития МВПР, ЦНС, лимфатической системы и ВПСС плодов и новорожденных детей. Преждевременные роды преобладали у женщин с МВПР, ЧЛА, пороком развития лимфатической и дыхательной системы плодов и новорожденных детей. Замершие беременности чаще наблюдались у женщин с МВПР и пороками развития ЦНС плодов и новорожденных детей. Обращало внимание, что мертворождения чаще встречались у женщин с хромосомной патологией, пороками развития лимфатической системы и ЧЛА плодов и новорожденных детей. Наследственная отягощенность - рождение детей с врожденными пороками развития в анамнезе чаще констатирована у женщин с хромосомной патологией, пороками развития лимфатической системы и МВПР плодов и новорожденных.

При изучении взаимосвязи акушерского анамнеза женщин с вероятностью возникновения врожденных пороков развития у плодов нами не установлена статистическая взаимосвязь. Несмотря, на достоверно высокую частоту наличия самопроизвольных выкидышей в анамнезе у женщин не установлена статистическая связь его с возникновением врожденных пороков развития плодов (ОШ=1,47, 95% ДИ: 0,88 – 2,46,  $p>0,05$ ).

Одним из значимых факторов, влияющих на формирование врожденных пороков развития у плодов, является заболеваемость женщин во время беременности. По данным нашего исследования частота заболеваний беременных женщин основной группы превышала контрольной (соответственно, 72,9% и 70,9%), но достоверность не установлена ( $p>0,05$ ). Однако, исследуемые группы достоверно отличались по структуре заболеваний женщин во время беременности (рисунок 3.10). В структуре заболеваний во время беременности у женщин основной группы выявлены высокая частота острых респираторных вирусных инфекций (41,2%,  $p < 0,05$ ). Женщины основной группы из заболеваний во время беременности достоверно чаще перенесли острые респираторные вирусные инфекции без лихорадки (32,2%) и с лихорадкой (8,9%), соответственно  $p < 0,001$  и  $p < 0,05$ .

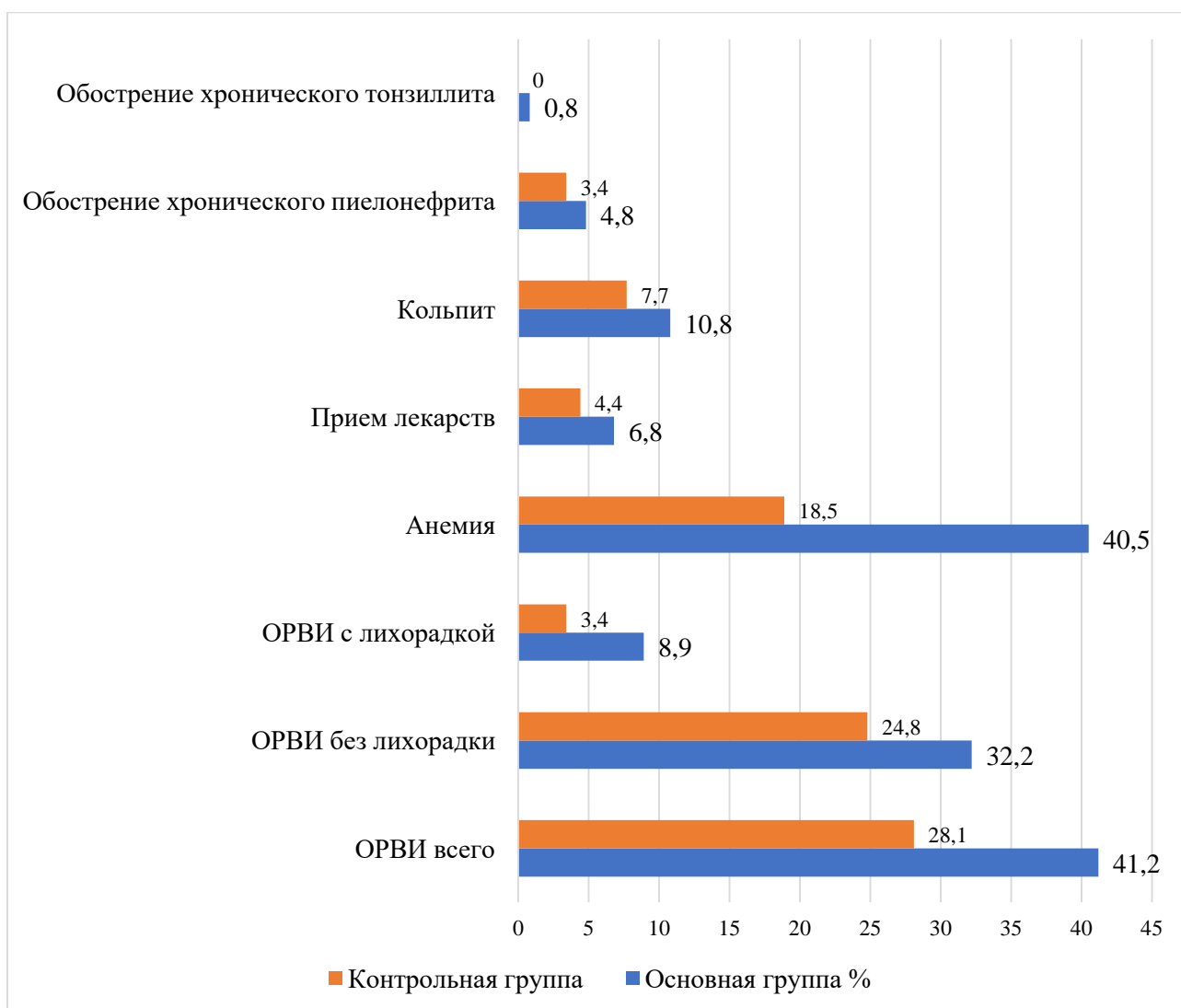


Рисунок 3.10 - Структура заболеваний женщин исследуемых групп во время беременности.

Примечание: \*- статистически различия значимы,  $p < 0,05$ ;

\*\*\*- статистически различия высоко значимы,  $p < 0,001$ .

Высокий уровень заболеваемости женщин основной группы и анемией (40,5%) сравнительно контрольной группы (18,5%), ( $p < 0,001$ ). Также, у женщин основной группы чаще выявлены кольпиты, прием лекарственных препаратов и обострение хронических воспалительно-инфекционных заболеваний, как пиелонефрит и тонзиллит. Однако, достоверность различия показателей указанных заболеваний у женщин исследуемых групп статистически не установлено ( $p > 0,05$ ).

При изучении влияния заболеваний женщин во время беременности на формирование врожденных пороков развития у плодов установлена их взаимосвязь (ОШ=1,45, 95% ДИ: 1,01 – 2,07,  $p<0,05$ ), в особенности острых респираторных вирусных инфекций без лихорадки (ОШ=1,44, 95% ДИ: 1,01 – 2,07,  $p<0,05$ ) и с лихорадкой (ОШ=20,0, 95% ДИ: 2,75 – 45,7,  $p<0,001$ ). Значительно сильнее данная связь выражена для острых респираторных вирусных инфекций с лихорадкой. Также, установлена связь заболевания женщин анемией во время беременности с формированием врожденных пороков развития у плодов (ОШ=2,92, 95% ДИ: 1,99 – 4,28,  $p <0,001$ ).

Изучены заболевания в течение беременности у женщин с различными пороками развития плодов и новорождённых детей по системам органов. Результаты анализа представлены в табл. 3.16. Частота анемии наиболее высокая у всех женщин с пороками развития систем органов плодов и новорожденных. ОРВИ с лихорадкой чаще наблюдались у женщин с пороками развития лимфатической системы, МВС, МВПР, ЦНС и КМС плодов и новорожденных детей. Чаще других кольпит выявлен у женщин с пороками развития ВПСС, ЧЛА и половой системы плодов и новорожденных. Женщины с пороками развития МВС, ЦНС и лимфатической системы плодов и новорожденных чаще принимали различные лекарственные препараты во время беременности. Обострения хронического пиелонефрита во время вынашивания беременности отмечены у женщин с пороками развития МВС плодов и новорожденных.

Таким образом, нами установлена взаимосвязь между заболеваниями женщин во время беременности и вероятностью формирования врожденных пороков развития у плодов и новорожденных. Наиболее выраженная взаимосвязь возникновения врожденных пороков развития у плодов с заболеваниями женщин ОРВИ в раннем сроке беременности и анемией.

Таблица 3.16 - Частота заболеваний во время беременности женщин с врожденными пороками развития систем органов плодов и новорожденных

ВПР систем органов	Всего	Заболевания женщин во время беременности													
		ОРВИ без лихорадки		ОРВИ с лихорадкой		Кольпит		Анемия		Прием лекарств		Обострение хронического пиелонефрита		Обострение хронического тонзиллита	
	n	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
МВПР	87	30	34,5	11	12,6	9	10,9	34	39,1	6	6,9	6	6,9	0	,0
ЦНС	204	76	37,3	30	14,7	13	6,4	72	35,3	25	12,3	11	5,4	3	1,5
КМС	55	17	30,9	7	12,7	6	10,9	21	38,2	3	5,5	2	3,6	2	3,6
ЧЛА	29	8	27,6	0	,0	4	13,8	18	62,1	2	6,9	1	3,4	0	,0
ВПСС	172	39	22,7	0	,0	30	17,4	81	47,1	1	0,6	7	4,1	0	,0
ЖКТ	25	9	36,0	2	8,0	2	8,0	11	44,6	1	4,0	1	4,0	0	,0
МВС	15	7	46,7	2	13,3	2	13,3	5	39,3	3	20,0	2	13,3	0	,0
Половой системы	6	1	16,7	1	16,7	1	16,3	2	33,3	0	,0	0	,0	0	,0
Дыхательной системы	6	0	,0	0	,0	0	,0	3	50,0	0	,0	0	,0	0	,0
Лимфатической системы	21	13	61,9	3	14,3	0	,0	5	28,8	2	9,5	0	,0	0	,0
Хромосомная патология	9	3	33,3	0	,0	1	11,1	3	33,3	0	,0	0	,0	0	,0
Всего	629	203	32,3	56	8,9	68	10,8	255	40,5	43	6,8	30	4,8	5	0,8
КГ	206	51	24,8	7	3,4	16	7,8	39	18,9	9	4,4	7	3,4	0	,0

Одной из задач настоящего исследования явилась оценка особенностей течения беременности у женщин с врожденными пороками развития плодов. Нами изучены осложнения течения беременности, как угроза прерывания беременности, ранний токсикоз, преэклампсия, ФПН, многоводие и маловодие у женщин с врожденными пороками развития плодов и новорожденных в сравнении с контрольной группой (табл. 3.17).

Таблица 3. 17 - Частота и структура осложнений течения беременности женщин исследуемых групп.

Осложнения беременности	Основная группа (n=629)			Контрольная группа (n=629)			p
	n	%	95% ДИ	n	%	95% ДИ	
угроза прерывания	153	24,3	21-28	68	33,0	26,6-39,9	0,018
ранний токсикоз	45	7,2	5,3-9,5	10	4,9	2,5-9,0	0,321
преэклампсия	37	5,9	4,3-8,0	4	1,9	0,6-5,2	0,037
многоводие	109	17,3	14,6-20,5	5	2,4	0,9-6,4	0,000
маловодие	56	8,9	6,9-11,4	4	1,9	0,6-5,2	0,007
ФПН	46	7,3	5,3-9,6	9	4,3	2,1-8,4	0,188
всего	446	71,0	67,4-74,8	95	46,1	40,4-53,8	0,000

В результате проведенного анализа выявлены особенности течения беременности у женщин с врожденными пороками развития плодов. В 1,4 раза чаще наблюдались осложнения течения беременности у женщин с врожденными пороками развития плодов сравнительно контрольной группы, соответственно 67,4% и 46,1%,  $p < 0,001$ . Наиболее частым осложнением течения беременности у женщин исследуемых групп являлась угроза прерывания, но она достоверно чаще наблюдалась у женщин контрольной группы, сравнительно женщин основной группы, ( $p < 0,05$ ). Ранние токсикозы чаще встречались у беременных женщин основной группы относительно контрольной группы, но достоверность различий показателей не установлено

( $p > 0,05$ ). У беременных женщин с врожденными пороками развития плодов течение беременности в 3,1 раза чаще осложнилась преэклампсией по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ ). Также, течение беременности у женщин группы с врожденными пороками развития плодов в 1,7 раза чаще осложнилась фето-плацентарной недостаточностью относительно контрольной группы. Но, достоверной разницы показателей исследуемых групп не выявлено ( $p > 0,05$ ). Следует отметить, что у женщин основной группы чаще установлены осложнения течения беременности патологией околоплодных вод (27,2%). Патологические изменения количества околоплодных вод регистрировались в 7,2 раза чаще в форме многоводия (17,3%) и в 4,7 раза в форме маловодия (8,9%). Установлена достоверность разницы показателей высокой степенью, соответственно  $p < 0,001$  и  $p < 0,05$ .

Нами установлена статистическая связь между осложнениями течения беременности у женщин и вероятностью возникновения врожденных пороков развития плодов (ОШ=1,58, 95% ДИ: 1,52 – 2,18,  $p < 0,01$ ). Наиболее выражена связь для патологического количества околоплодных вод, включающий многоводие (ОШ=14,2, 95% ДИ: 4,45 – 45,2,  $p < 0,001$ ) и маловодие (ОШ=3,25, 95% ДИ: 1,38-7,67,  $p < 0,01$ ). Значительно выражена связь многоводия с вероятностью возникновения врожденных пороков развития плодов. Выявлена связь преэклампсии с вероятностью возникновения врожденных пороков развития плодов (ОШ=3,51, 95% ДИ: 1,11 – 8,96,  $p < 0,05$ ). Взаимосвязи других осложнений беременности у женщин, как угроза прерывания беременности, ранний токсикоз и ФПН с вероятностью возникновения врожденных пороков развития плодов нами не установлено.

Также, мы изучили осложнения течения беременности у женщин с различными врожденными пороками развития систем органов плодов (табл. 3.18). Согласно результатам исследования, течение беременности чаще осложнилось угрозой прерывания у женщин с хромосомной патологией (55,6%), пороками развития половой системы (50,0%), органов пищеварения (36,0%), костно-мышечной системы (31,0%), центральной нервной системы

(25,0%), лимфатической (23,8%) и сердечно - сосудистой системы (22,1%) плодов.

Таблица 3.18 - Частота осложнений беременности у женщин с врожденными пороками развития систем органов плодов

ВПР систем органов плода	Осложнения беременности											
	Угроза прерывания		Ранний токсикоз		ФПН		Преэклампсия		Патология околоплодных вод			
									Маловодие		Многоводие	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
МВПР	16	18,4	5	5,7	3	3,4	4	4,6	13	14,9	24	27,6
ЦНС	52	25,5	17	8,3	5	2,5	4	1,9	10	4,9	46	22,5
КМС	17	31,0	3	5,5	2	3,6	1	1,8	3	5,5	9	16,4
ЧЛА	4	13,8	1	3,4	4	13,8	1	3,3	4	13,8	7	24,1
ЖКТ	9	36,0	1	4,0	0	,0	1	4,0	4	16,0	4	16,0
ВПСС	38	22,1	14	8,1	23	13,4	22	13,0	12	7,0	12	7,0
МВС	3	20,0	1	6,7	2	13,3	0	,0	5	33,3	2	13,3
ПС	3	50,0	2	33,3	3	50,0	1	16,6	0	,0	1	16,7
Дыхательная система	1	16,7	1	16,7	1	16,7	2	33,3	1	16,7	0	,0
Лимфатическая система	5	23,8	0	,0	1	4,8	0	,0	2	9,5	3	14,3
Хромосомная патология	5	55,6	0	,0	2	22,2	2	22,2	2	22,2	1	11,1
Всего	153	24,3	45	7,2	46	7,3	37	5,9	56	8,9	109	17,3
КГ	68	33,0	10	4,9	9	4,4	4	1,9	6	2,9	3	1,5

Реже угроза прерывания беременности наблюдались при пороках развития ЧЛА (13,8%) и дыхательной системы (16,7%) плодов. Ранний токсикоз чаще мы наблюдали у беременных женщин при пороках развития половой и дыхательной системы плодов, соответственно 33,3% и 16,7%. Течение беременности чаще осложнилась преэклампсией у женщин с пороком развития дыхательной системы (33,3%) и хромосомной патологией (22,2%) плодов. Осложнения течения беременности патологией околоплодных вод в виде маловодия чаще выявлены у беременных женщин с пороками развития

мочевыделительной системы плодов (33,3%). В то время, течение беременности у женщин с множественными пороками развития, пороками развития центральной нервной системы и челюстно-лицевой аномалией плодов чаще осложнилось многоводием, соответственно – 27,6%, 22,5% и 24,1%.

Таким образом, патологическое состояние фето-плацентарного комплекса у женщин с ВПР плодов и новорожденных наиболее часто представлены осложнениями беременности и перинатального исхода: преэклампсией (5,9%), ФПН (7,3%), патологическим количеством околоплодных вод (26,2%) и мертворождением детей (29,4%). Наиболее частые осложнения беременности у женщин выявлены при хромосомной патологии, пороках развития половой системы, дыхательной системы, множественных врожденных пороках развития и пороках развития центральной нервной системы плодов.

При статистическом анализе выявлена взаимосвязь вероятности возникновения врожденных пороков развития плодов с осложнениями течения беременности женщин. Наиболее выражена связь вероятности возникновения врожденных пороков развития плодов с осложнениями течения беременности женщин патологией околоплодных вод, встречающаяся в виде многоводия и маловодия, а также преэклампсией. Нами не установлена статистическая взаимосвязь осложнения течения беременности у женщин угрозой прерывания и вероятностью возникновения врожденных пороков развития плода.

Врожденные пороки развития оказывают влияние на рост и развитие плодов. В связи с чем нами проведена оценка состояния плодов. Результаты анализа представлены на рисунке 3.11. Изучение состояния плодов установило в 9,2 раз чаще осложнений у плодов в группе с врожденными пороками развития, сравнительно контрольной группы ( $p < 0,05$ ). В связи с вышеуказанной высокой частотой осложнения течения беременности у женщин с врожденными пороками развития плодов фето-плацентарной недостаточностью, как следствие этого у плодов чаще выявлялись ВУГП, задержка в развитии и антенатальная гибель. У плодов с врожденными



пороками развития в 3,7% случаях выявлялась ВУГП, что в 4,1 раза выше сравнительно контрольной группы (0,9%), ( $p < 0,05$ ).

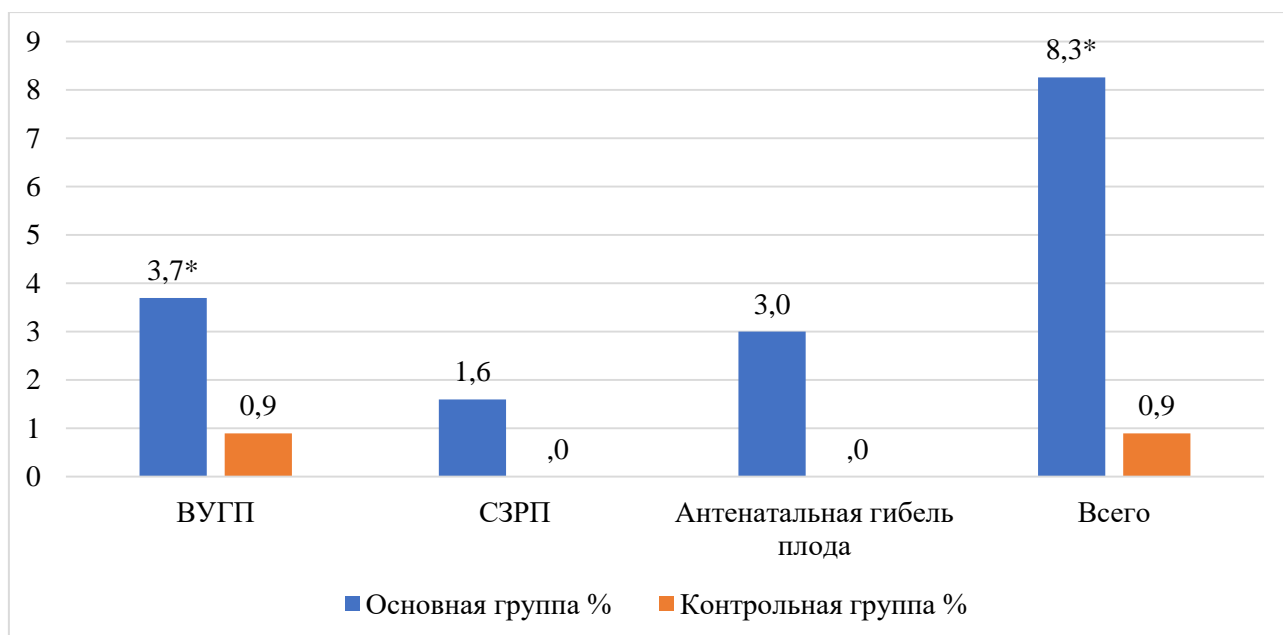


Рисунок 3.11 - Осложнения роста и развития у плодов женщин исследуемых групп.

Примечание: \*- различия статистически значимы,  $p < 0,05$ .

Также, у плодов с врожденными пороками развития наблюдались в 1,6% случаях задержка в развитии и в 3,0% случаях антенатальная гибель. У плодов же контрольной группе подобных осложнений не выявлено.

Взаимосвязь осложнений роста и развития плодов у женщин исследуемой группы таких, как внутриутробная гипоксия, задержка внутриутробного развития и антенатальная гибель с риском возникновения врожденных пороков развитиями нами не изучена так, как они оценены, как заведомо недостоверные, которые проявлялись на поздних сроках беременности.

При анализе осложнений роста и развития плодов с врожденными пороками развития систем органов чаще зарегистрированы внутриутробная гипоксия среди плодов с пороками развития дыхательной, сердечно-сосудистой и лимфатической систем, а также органов пищеварения (табл. 3.19). Задержки развития плодов чаще наблюдались среди плодов с пороками развития дыхательной и сердечно-сосудистой систем. Выявлена антенатальная гибель

плодов с пороками развития центральной нервной системы, лимфатической системы, органов пищеварения, множественными пороками развития, пороками развития костно-мышечной и мочевыделительной систем.

Таблица 3.19 - Частота осложнений роста и развития плодов с врожденными пороками развития систем органов

ВПР систем органов плода	Всего n	ВУГП		СЗРП		Аntenатальная гибель плода	
		n	%	n	%	n	%
МВПР	87	2	2,3	1	1,1	3	3,4
ЦНС	204	3	1,5	2	0,9	10	4,9
КМС	55	2	3,6	1	1,8	2	3,6
ЧЛА	29	0	,0	0	,0	0	,0
ЖКТ	25	1	4,0	2	8,0	1	4,0
ВПСС	172	13	7,5	3	1,7	1	0,5
МВС	15	0	,0	0	,0	1	6,6
ПС	6	0	,0	1	16,6	0	,0
Дыхательная система	6	1	16,6	0	,0	0	,0
Лимфатическая система	21	1	4,7	0	,0	1	4,7
Хромосомная патология	9	0	,0	0	,0	0	,0
Всего	629	23	3,7	10	1,6	19	3,0
КГ	206	2	0,9	0	,0	0	,0

В настоящем исследовании установлено достоверно выше осложнений роста и развития у плодов с врожденными пороками развития ( $p < 0,05$ ). Среди осложнений чаще внутриутробная гипоксия выявлена у плодов с врожденными пороками развития. Антенатальная гибель и внутриутробная задержка роста наблюдались лишь у плодов с врожденными пороками развития.

Изучение исхода беременностей у женщин с врожденными пороками развития плодов установило в большинстве случаев (59,6%) элиминацию плодов. Прерывания беременности проводились путем медикаментозного

аборта (10,2%) и индукции родов (49,4%). Самостоятельными родами завершились 40,4% случаев беременностей. В структуре родов 34,3% беременностей завершились ранними родами в сроке 22-31 недель, 20,4% преждевременными, 44,1% срочными и в 1,2% случае запоздалыми. Обращало внимание высокий процент женщин, доносивших беременность (45,3%), что свидетельствует о низком уровне мероприятий по 2-чной профилактике врожденных пороков развития плодов.

При изучении исхода беременностей у женщин с врожденными пороками развития плодов по системам органов установлено, что значительное количество беременностей были прерваны при incurable пороках развития (рисунок 3.12).

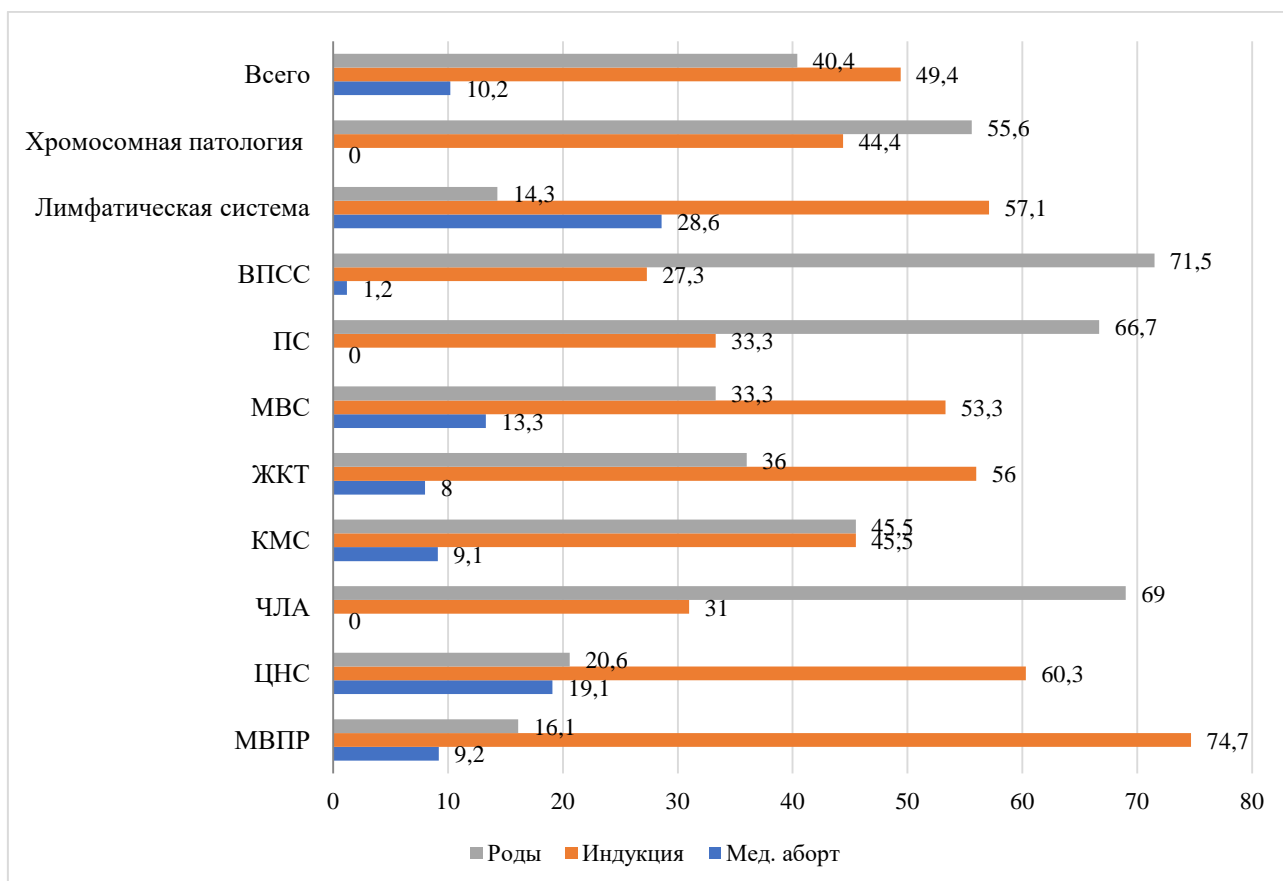


Рисунок 3.12 - Исход беременности у женщин с врожденными пороками развития плодов систем органов.

Как видно из рисунка, у женщин беременности чаще прерваны при таких ВПР плодов, как пороки развития лимфатической системы (85,7%), МВПР (83,9%),

ЦНС (79,4%), МВС (66,6%) и органов пищеварения (64,0%). При этом, путем медикаментозного аборта (до 21 недели) чаще прерваны беременности у женщин с ВПР лимфатической системы (28,6%), ЦНС (19,1%), МВС (13,3%) и МВПР (9,2%) плодов. В более поздних сроках (22-32 недели) методом индукции прерваны беременности у женщин чаще при пороках развития МВПР (74,7%), ЦНС (60,3%), лимфатической системы (57,1%), мочевыделительной системы (53,3%) и органов пищеварения (53,3%) плодов. Самостоятельными родами завершились беременности в сроках 33 недели и выше у женщин с пороками развития ВПСС, ЧЛА, дыхательной и половой системы плодов, соответственно (71,5%, 69,0%, 66,7% и 66,7%).

Анализ особенностей течения родового процесса выявил частые осложнения родов у женщин с врожденными пороками развития плодов (17,0%) сравнительно контрольной группы (10,1%). Обращает внимания наиболее частые осложнения родов у женщин основной группы преждевременным излитием околоплодных вод (7,5%), интранатальной гибелью (4,3%) и внутриутробной гипоксией плодов (2,2%), а также преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты (1,9%). У женщин контрольной группы осложнения выявлялись значительно реже и проявлялись преждевременным излитием околоплодных вод в 5,3% и внутриутробной гипоксией плодов в 1,9% случаев. В этой группе, у обследованных женщин, отсутствовали случаи интранатальной гибели плодов и преждевременной отслойки плаценты. Аномалии родовой деятельности в виде слабости родовых сил реже наблюдались у женщин основной группы (1,1%) по сравнению с контрольной (2,9%). У большинства женщин основной (82,0%) и контрольной группы (91,3%) роды завершились через естественные родовые пути. В связи, вышеуказанными осложнениями родового процесса у женщин с врожденными пороками развития плодов беременности в 2 раза чаще завершились родоразрешением оперативным путем (18,0%) по сравнению с контрольной группой (8,7%).

Проведенное исследование позволило заключить, что у женщин с ВПР плодов беременности чаще имеют неблагоприятные исходы. В более половины случаях у женщин беременность прервана для элиминации плодов с врожденными пороками развития. Чаще у женщин с ВПР плодов в родах наблюдаются осложнения в виде преждевременного излития околоплодных вод, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, а также внутриутробной гипоксии и интранатальной гибели плодов.

Вышеуказанные особенности течения беременностей у женщин с врожденными пороками развития плодов, безусловно, отразились на состоянии новорожденных. Согласно полученным результатам, наибольшее количество здоровых детей было зарегистрировано у матерей контрольной группы, тогда как наименее благоприятные перинатальные исходы наблюдались у женщин с ВПР плодов. В связи с чем, особый интерес представляли результаты, характеризующие состояние новорожденных детей на основании средних оценок по шкале Апгар в исследуемых группах. Значения оценок новорожденных по шкале Апгар на 1-й и 5-й минуте жизни показал высокий процент рождения детей с пороками развития в состоянии асфиксии. Так, мертворожденные (0 баллов) составили 29,4%. Высокий и уровень асфиксии среди новорожденных с пороками развития (65,5%). В состоянии тяжелой асфиксии (1-3 баллов) родились 18,4%, в состоянии средней степени асфиксии (4-5 баллов) – 21,6% и легкой асфиксии (6-7 баллов) – 25,4% новорожденных. Низкий процент рождения детей без асфиксии – 5,2%. Значительно в лучшем состоянии родились дети от матерей контрольной группы. У этой группы женщин не зафиксированы рождение детей в состоянии тяжелой степени асфиксии. В легкой степени асфиксии родились дети в 69,4% случаях и лишь один ребенок (0,5%) родился в состоянии асфиксии средней степени тяжести. В 30,1% случаях дети родились без асфиксии.

Сравнительный анализ состояния рождения детей с врожденными пороками развития систем органов (по шкале Апгар) представлен на рисунке 3.13. При этом, установлен высокий уровень мертворождения среди плодов и

новорожденных детей с ВПР лимфатической системы, ЦНС и МВПР. В состоянии тяжелой асфиксии родились дети с ВПР дыхательной системы, МВПР, органов пищеварения, лимфатической системы и хромосомной патологией. Чаще дети с челюстно-лицевой аномалией, ВПСС, пороками развития КМС родились в средней степени асфиксии.

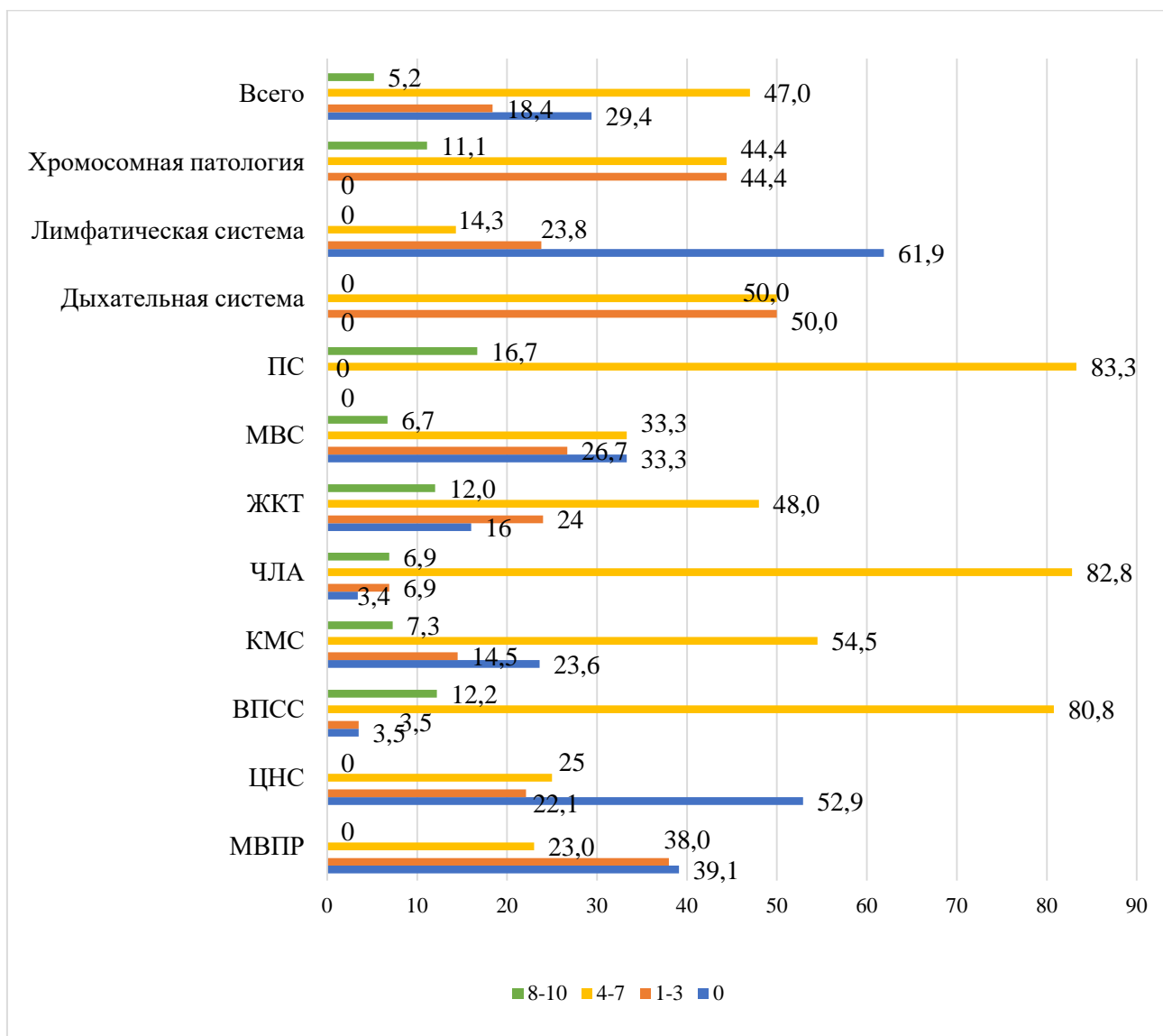


Рисунок 3.13 - Оценка состояния новорожденных с ВПР систем органов по шкале Апгар.

Из числа умерших в раннем неонатальном периоде 18,2% составили дети с различными пороками развития. Среди них наиболее чаще обнаружены: МВПР (50,6%), пороки развития дыхательной системы (50,0%), хромосомные патологии (44,4%), пороки развития ЦНС (29,9%) и лимфатической системы

(23,8%). Из числа живых 35,9% новорожденных с пороками развития переведены в отделение хирургии врожденных пороков развития для хирургической коррекции. Показаниями для хирургической коррекции чаще явились пороки развития ЧЛА (75,9%), КМС (50,9%) и органов пищеварения (52,0%). Дети, родившиеся в среднем и тяжелом состоянии с пороками развития ВПСС (61,6%), дыхательной системы (50,0%) и хромосомной патологией (44,1%) переведены для лечения на следующий этап по выхаживанию. И лишь 10,7% новорожденных детей были выписаны домой. Под амбулаторное наблюдение выписаны дети с ВПСС (29,1%), ЧЛА (13,8%), пороками развития МВС (13,3%) и половой системы (16,7%). Все дети контрольной группы родились живыми и были в последующем выписаны домой.

Анализ массы тела плодов и новорожденных показал, что в связи элиминацией большинство их родились с малой массой, т.е. до 2500 грамм – 55,7%. При этом элиминированные плоды до 500 граммов составили 13,3%. Малой массой тела от 500 до 2500 грамм родившиеся дети составили 42,2%. Среди них преобладали дети, родившиеся с низкой массой тела от 1500 до 2499 грамм (20,0%). Экстремально низкой массой тела (500 – 999 грамм) родились 12,5% детей. И очень низкой массой тела (1000 – 1499 грамм), родившиеся дети составили 9,7%. С массой тела 2500 грамм и более родившиеся дети составили 44,5%. В контрольной группе почти все дети родились с массой тела 2500 и более грамм (99,5%).

Наиболее чаще у элиминированных плодов и новорожденных (путем медикаментозного аборта и индукции) выявлены пороки развития лимфатической системы, ЦНС и МВПР (табл. 3.20). Среди элиминированных плодов с экстремально низкой массой тела чаще выявлены пороки развития МВС (26,7%), ЦНС (20,0%) и МВПР (21,8%). Низкой массой тела чаще родились дети с МВПР (29,9%), пороками развития КМС (29,0%) и ЦНС (21,6%). Очень низкой массой тела родились дети с пороками развития дыхательной системы (33,3%), ЖКТ (16,0%) и МВПР (13,8%). Среди

новорожденных, с массой 2500 грамм и более реже встречались дети с пороками развития лимфатической системы, ЦНС и МВПР. Обращало внимание высокий процент детей с пороками развития сердечно-сосудистой системы среди родившихся с массой 2500 грамм и более.

Таблица 3.20 - Масса тела плодов и новорожденных с ВПР систем органов

ВПР систем органов	Масса тела (грамм)									
	до 499		500-999		1000-1499		1500-2499		2500- и выше	
	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%
МВПР	14	16,1	19	21,8	12	13,8	26	29,9	16	18,4
ЦНС	48	23,5	42	20,6	27	13,2	44	21,6	43	21,1
ВПСС	1	0,6	0	,0	9	5,2	19	11,0	143	83,1
КМС	7	12,7	4	7,3	2	3,6	16	29,1	26	47,3
ЧЛА	1	3,4	2	6,9	0	,0	6	20,7	20	69,0
ЖКТ	1	4,0	3	12,0	4	16,0	5	20,0	12	48,0
МВС	3	20,0	4	26,7	2	13,3	2	13,3	4	26,7
ПС	0	,0	0	,0	0	,0	1	16,7	5	83,3
Дыхательная система	0	,0	0	,0	2	33,3	0	,0	4	66,7
Лимфатическая система	9	43,0	4	19,0	2	9,5	2	9,5	4	19,0
Хромосомная патология	0	,0	1	11,1	1	11,1	4	44,4	3	33,3
Всего	84	13,3	79	12,5	61	9,7	125	20,0	280	44,5

Изучение заболеваемости новорожденных с врожденными пороками развития выявило у 9,8% детей различные патологии. У детей контрольной группы заболевания не обнаружены. Среди новорожденных с пороками развития зафиксированы задержки в развитии в 2,8% и внутриутробные инфекции в 7,0% случаях. Задержки внутриутробного развития установлены у новорожденных с хромосомной патологией (22,2%), пороками развития половой системы (16,7%), органов пищеварения (8,0%), КМС (5,5%), ВПСС (2,9%), МВПР (2,3%) и ЦНС (1,5%). Внутриутробные инфекции чаще выявлены у новорожденных с пороками развития дыхательной системы (16,7%), ВПСС (12,8%), ЧЛА (10,3%), органов пищеварения (12,0%) и КМС (7,3%).



Таким образом, анализируя состояние здоровья новорожденных можно заключить, что дети с пороками развития рождаются в более тяжелом состоянии сравнительно контрольной группы. Высокий процент мертворождений среди плодов и новорожденных с врожденными пороками развития. Мертворождения чаще выявляются при инкурабельных пороках развития плодов, таких как пороки развития лимфатической системы, ЦНС и МВПР. Наиболее чаще умирают новорожденные с МВПР, пороками развития дыхательной системы, ЦНС и лимфатической системы. Обращает внимания высокая частота пороков развития сердечно-сосудистой системы среди детей, родившихся живыми. У новорожденных с пороками развития наблюдаются задержки в развитии и внутриутробные инфекции. Вышеуказанное предполагает о недостаточном уровне пренатальной диагностики таковых пороков развития плодов у женщин и вторичных мер профилактики врожденных пороков развития детей. Среди элиминированных плодов и новорожденных чаще выявлены пороки развития лимфатической системы, ЦНС и МВПР.

В результате анализа перинатального исхода установлено, что врожденные пороки развития являются неблагоприятными в отношении прогноза жизни ребенка, в связи с чем невозможно переоценить значение профилактики, прогнозирования и пренатальной диагностики пороков развития и улучшения ее качества.

### **3.2.3. Роль инфекции матери в формировании врожденных пороков развития плодов**

Данные литературы свидетельствуют, что формирование врожденных пороков развития плодов зависит от наличия активного инфекционного процесса у беременной женщины. Сам по себе носительство инфекции во время беременности не является необходимым условием проявления патогенетических свойств инфекционного процесса.

Важным фактором формирования патологии беременности у женщин или плода является активация инфекционного процесса. В последние годы доказана диагностическая и прогностическая значимость иммуно-серологических методов исследования (ИФА, ПЦР), позволяющие определить уровень специфических антител в крови беременной женщины.

Учитывая, немаловажное значение инфекции в формировании врожденных пороков у плодов нами проведено ПЦР диагностика наличия возбудителей инфекции, которая основывается на исследовании генетического материала (ДНК и РНК). Изучены частота и спектр урогенитальных инфекций у беременных женщин исследуемых групп (табл.3.21).

Таблица 3.21- Частота и структура УГИ у женщин исследуемых групп

Урогенитальные инфекции	Основная группа (n=629)		Контрольная группа (n=206)	
	n	%	n	%
Хламидии	7	1,1	2	1,0
Микоплазма	10	1,6	9	4,4
Уреаплазма	26	4,1	6	2,9

Проведенное исследование методом ПЦР установило наличие урогенитальных инфекций у 6,8% женщин основной группы и в 8,2% случаях контрольной группы. У беременных женщин с пороками развития плодов в 1,4 раза чаще выявлены уреоплазмы (4,1%) по сравнению с контрольной группой (2,9%). И реже микоплазмы, соответственно 1,6% и 4,4%. Хламидии одинаково часто выявлены у беременных женщин с пороками развития плодов (1,1%) и контрольной группы (1,0%). Статистическая значимость различия показателя установлено лишь для уреоплазмы ( $p < 0,05$ ).

При статистическом анализе определена связь наличия уреоплазмы у женщин с вероятностью формирования врожденных пороков развития плодов (ОШ=4,33, 95% ДИ=1,54 – 12,21,  $p < 0,01$ ). Не выявлена связь формирования врожденных пороков развития плодов с хламидиями.

У беременных женщин с пороками развития систем органов плодов выявлено наличие следующих инфекций. Инфекции семейства *Mycoplasmataceae* (микоплазмы и уреоплазмы) чаще обнаружены у беременных женщин с пороком развития ЦНС (9,7%), МВПР (8,0%) и КМС (9,1%) плодов. Микоплазмы диагностированы в 3,6% случаях у женщин с пороками развития плодов КМС, в 3,4% с ЦНС и в 1,1 % с МВПР. Уреоплазмы чаще зарегистрированы у беременных женщин с пороками развития плодов МВПР в 6,9%, ЦНС - 6,4%, МВС - 6,7% и КМС- 5,5% случаях. У беременных женщин при пороках развития ЦНС и КМС плодов также выявлены хламидии, соответственно в 2,9% и 1,8% случаях.

Исследование сыворотки крови беременных женщин обследуемых групп на наличие комплекса TORCH инфекций позволило идентифицировать возбудителей инфекций. Исследованы на наличие TORCH инфекций 72 женщины врожденной патологией плодов и 33 женщины контрольной группы. Анализ полученных данных выявил наличие антител иммуноглобулинов класса IgG у женщин исследуемых групп. Следует отметить, что в нашем исследовании у женщин обеих групп не обнаружены антитела иммуноглобулинов класса IgM, указывающие на активность инфекционного процесса.

Структура возбудителей TORCH инфекций у женщин исследуемых групп представлена на рисунке 3.14. Как видно из рисунка, в структуре возбудителей TORCH инфекций у женщин основной группы преобладали вирусы семейства *Herpesviridae*, в том числе ЦМВ (23,3%) и ВПГ<sub>1-2</sub> (50,3%). У женщин контрольной группы, также наблюдалось преобладание ЦМВ (25,5%) и ВПГ<sub>1-2</sub> (65,4%). Сравнительный анализ выявил в 4,3 раза чаще вирусы краснухи у женщин основной группы относительно контрольной группы.

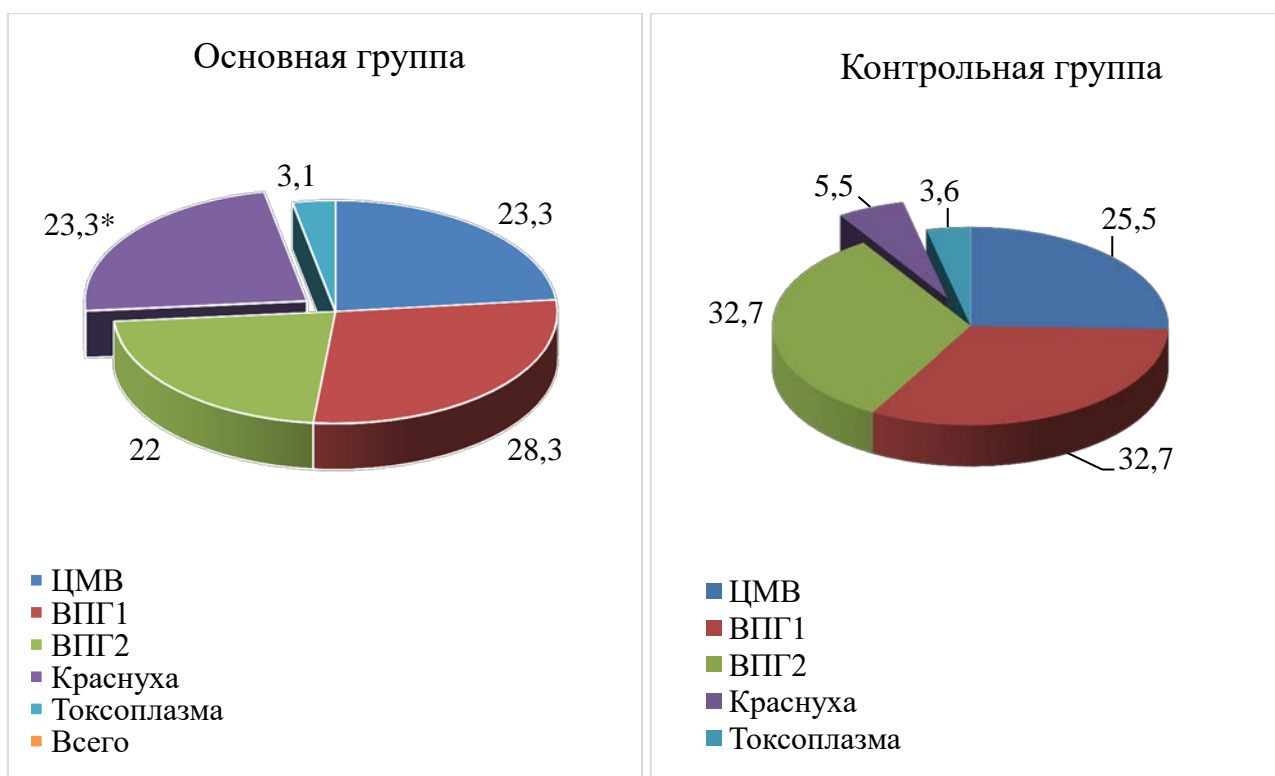


Рисунок 3.14 - Структура возбудителей TORCH инфекций.

Примечание: \*- различия статистически значимы,  $p < 0,05$ .

При анализе присутствия разновидностей инфекций были обнаружены mixed-инфекции у 49 женщин (68,0%) с ВПР плодов. Моноинфекции выявлены у 23 женщин (32,0%). Наиболее чаще выявлены вирусно-вирусные ассоциации в виде ЦМВ+ВПГ (48,6%). Вирусно-бактериальные ассоциации в виде ЦМВ+ВПГ+краснуха+токсоплазма обнаружены в 19,4% случаев.

Анализ распределения TORCH инфекций по наличию антител IgG представлен в табл. 3.22.

Таблица 3.22 - Распределение TORCH инфекций с антителами IgG

TORCH инфекции	Основная группа			Контрольная группа			p
	n	%	95% ДИ	n	%	95% ДИ	
ЦМВ	37	51,4	35,7 – 59,1	14	42,4	23,2 – 64,3	0,871
ВПГ <sub>1</sub>	45	62,5	34,2 – 65,2	18	54,5	37,4 – 71,6	0,471
ВПГ <sub>2</sub>	35	48,6	32,3 – 54,5	18	54,5	37,4 – 71,6	0,505
Краснуха	37	51,4	35,7 – 59,1	3	9,0	4,9 – 13,8	0,000
Токсоплазма	5	6,9	4,2 – 8,4	2	6,0	3,1 – 9,6	0,761

Как видно из таблицы, в группе беременных женщин с врожденными пороками развития плодов наиболее чаще выявлены антитела IgG к вирусам семейства Herpesviridae, в том числе вирусам герпеса 1-2-го типа и цитомегаловируса, а также краснухе. Реже регистрировались антитела IgG к токсоплазме (6,9%). В контрольной группе также чаще обнаружены антитела IgG к вирусам семейства Herpesviridae, в том числе герпеса 1- 2-го типа и цитомегаловируса. При сравнительном анализе, вышеуказанных инфекций у женщин исследуемых групп, достоверной разницы показателей не установлено ( $p > 0,05$ ). Однако, антитела IgG к краснухе достоверно выше выявлены у беременных женщин основной группы ( $p < 0,001$ ).

Нами выявлена статистически значимая связь краснухи с вероятностью формирования врожденных пороков развития плодов (ОШ=10,57, 95% ДИ: 2,96 – 37,78,  $p < 0,001$ ). Взаимосвязь остальных инфекций, как ЦМВ, ВПГ<sub>1</sub>, ВПГ<sub>2</sub> и токсоплазмы риском формирования врожденных пороков развития у плодов не установлено.

Результаты исследования уровня титров антител TORCH инфекций у беременных женщин контрольной группы представлены в табл. 3.23.

Таблица 3.23 - Уровень титров антител TORCH инфекций женщин КГ

TORCH инфекция	Титры антител							
	1:100		1:200		1:400		1:800	
	n	%	n	%	n	%	n	%
ЦМВ	3	1,8	7	4,2	4	2,4	0	,0
ВПГ <sub>1</sub>	8	4,8	10	6,0	0	,0	0	,0
ВПГ <sub>2</sub>	6	3,6	3	1,8	9	5,4	0	,0
Краснуха	1	0,6	2	1,2	0	,0	0	,0
Токсоплазма	1	0,6	1	0,6	0	,0	0	,0
Всего	19	11,5	23	13,9	13	7,8	0	,0

При этом изучены частота слабоположительных и сильноположительных реакций антител. Слабоположительные реакции определялись уровнем антител от 1:100 до 1:200, сильноположительные реакции – от 1:400 до 1:800. Как видно из таблицы, у беременных женщин контрольной группы слабоположительные

реакции антител TORCH инфекций выявлены в 25,4% и сильноположительные реакции в 7,8% случаях. Чаще слабоположительные реакции антител выявлены к вирусам семейства Herpesviridae: ВПГ<sub>1-2</sub> (16,2%) и ЦМВ (6,0%). К краснухе были выявлены низкий процент слабоположительных реакций антител (1,8%). Сильноположительные реакции антител чаще зарегистрированы также к вирусам семейства Herpesviridae: ВПГ<sub>2</sub> (5,4%) и ЦМВ (2,4%). Не выявлены сильноположительные реакции антител к вирусам краснухи.

Высокие титры антител IgG у беременных женщин контрольной группы установлены реже сравнительно основной группы (в 7,8% случаях). Высокие титры антител IgG зарегистрированы к вирусам семейства Herpesviridae: ВПГ<sub>2</sub> (5,4%) и ЦМВ (4,2%). Антитела к вирусам со значительно высоким титром IgG не выявлены.

Результаты анализа уровней титров антител IgG TORCH инфекций беременных женщин с врожденными пороками развития плодов представлен в табл. 3.24.

Таблица 3.24 - Уровни титров антител TORCH инфекций женщин с ВПРП

TORCH инфекции	Титры антител IgG							
	1:100		1:200		1:400		1:800	
	n	%	n	%	n	%	n	%
ЦМВ	3	0,8	20	5,5	13	3,6	1	0,2
ВПГ <sub>1</sub>	1	0,2	11	3,0	31	8,5	2	0,4
ВПГ <sub>2</sub>	1	0,2	11	3,0	21	5,8	2	0,4
Краснуха	12	3,3	15	4,1	9	2,5	1	0,2
Токсоплазма	3	0,8	1	0,2	0	,0	1	0,2
Всего	20	5,5	58	16,1	74	20,5	7	1,9

Анализ данных результатов исследования беременных женщин с ВПР плодов выявил в 44,0% случаях реакции антител к TORCH инфекциям, в том числе в 21,6% случаях слабоположительные реакции и в 22,4% случаях сильноположительные реакции. Слабоположительные реакции чаще выявлены к вирусам семейства Herpesviridae: ВПГ<sub>1-2</sub> (6,4%) и ЦМВ (6,3%), а также к краснухе (7,4%). Сильноположительные реакции антител зарегистрированы

также чаще к вирусам семейства Herpesviridae: ВПГ<sub>1-2</sub> (15,1%) и ЦМВ (3,8%). К краснухе были выявлены сильноположительные реакции антител в 2,7% случаях. Высокие титры антител IgG установлены у беременных женщин с ВПР плодов в 20,5% случаях. Чаще высокие титры антител IgG зарегистрированы к вирусам семейства Herpesviridae: ВПГ<sub>1</sub> - 8,5%, ВПГ<sub>2</sub> - 5,8% и ЦМВ - 3,6%. Реже выявлены антитела к вирусам со значительно высоким титром IgG, в 1,9% случаях. Значительно высокие титры антител IgG у беременных женщин с ВПР плодов чаще обнаружены к вирусам ВПГ<sub>1</sub> и ВПГ<sub>2</sub>, по 0,4%. Высокие и значительно высокие титры антител к вирусу краснухи выявлены в 2,5% и 0,2% случаев.

При сравнительном анализе слабоположительных реакций антител к TORCH инфекциям не выявлена достоверной разницы показателей у женщин исследуемых групп (ОГ-25,4% и КГ-21,6%,  $p > 0,05$ ). В то же время, они в 1,7 раза чаще обнаружены к вирусам семейства Herpesviridae. Однако, слабоположительные реакции антител к краснухе в 4,1 раза превышали у женщин с ВПР плодов. Сильноположительные реакции антител к TORCH инфекциям в 2,8 раза чаще выявлены у женщин основной группы ( $p < 0,001$ ). У них установлено в 2,4 раза превышение сильноположительных реакций антител к вирусам семейства Herpesviridae сравнительно женщинами контрольной группы. Сильноположительные реакции антител к краснухе выявлены лишь у женщин основной группы.

Изучение инфицированности беременных женщин с врожденными пороками развития по системам органов плодов и новорожденных показал высокие титры антител IgG к ЦМВ чаще у женщин с пороками развития КМС (3,6%), МВПР (3,4%), ЧЛА (3,4%) и ЦНС (2,9%) плодов. Высокие титры антител IgG к вирусу герпеса 2-го типа определены у беременных женщин с пороками развития КМС, МВПР, МВС и ЦНС плодов, соответственно 7,3%, 6,9%, 6,7%, и 3,9%.

У 6,9% беременных женщин с МВПР плодов выявлены высокие титры антител IgG к краснухе. Значительно высокие титры антител IgG к ЦМВ,

краснухе и токсоплазме обнаружены у беременных женщин с пороками развития ЦНС плодов, (1,0%), (1,0%) и (0,5%), соответственно.

Таким образом, сильноположительные реакции антител к TORCH инфекциям в 2,8 раза чаще выявлены у женщин основной группы. Среди них преобладают вирусы семейства Herpesviridae и краснухи. Нами не выявлены характерные для различных нозологических форм врожденных пороков развития плодов возбудители TORCH инфекций.

В настоящем исследовании проведен анализ морфо - гистологического исследования последов у 172 женщин. При этом, у женщин с врожденной патологией плодов и новорожденных (130) выявлены различные патологии последов. У женщин контрольной группы (42) патологических изменений последов не выявлено. Морфо - гистологическая картина последов женщин с врожденной патологией плодов и новорожденных представлялась воспалительными изменениями (60,7%) в сочетании плацентарной недостаточностью (41,5%). При морфологическом исследовании последов женщин были выявлены картины с воспалительными изменениями: хорионит – в 26,5 %, децидуит – 33,0 %, виллузит – 40,5 % случаев.

Результаты изучения воспалительных реакций последов женщин при различных врожденных пороках развития по системам органов плодов и новорожденных представлены в табл. 3.25. Как видно из таблицы, чаще воспалительные процессы последов женщин выявлялись при пороках развития ЦНС, МВПР, ВПСС и КМС плодов и новорожденных. Так, установлена высокая частота виллузита последов женщин при пороках развития ЦНС, МВПР и ЖКТ плодов и новорожденных. Децидуиты последов женщин чаще выявлены при пороках развития ВПСС, КМС, ЦНС и МВПР. При пороках развития ЦНС, ВПСС и МВПР плодов и новорожденных чаще обнаружены хориониты последов женщин.



Таблица 3.25 – Структура воспалительных реакций последов у женщин с врожденными пороками развития систем органов плодов и новорожденных

ВПП систем органов плодов	Воспалительные изменения (n=79)					
	хорионит		децидуит		виллузит	
	n	%	n	%	n	%
МВПП	4	5,0	4	5,0	5	6,3
ЦНС	6	7,6	4	5,0	18	22,8
КМС	3	3,8	6	7,6	2	2,5
ЧЛА	0	,0	0	,0	0	,0
ВПСС	6	7,6	7	8,8	2	2,5
ЖКТ	1	1,2	2	2,5	4	5,0
МВС	0	,0	1	1,2	0	,0
ПС	0	,0	0	,0	0	,0
Дыхательная система	0	,0	0	,0	0	,0
Лимфатическая система	1	1,2	2	2,5	1	1,2
Хромосомные патологии	0	,0	0	,0	0	,0
Всего	21	26,5	26	33,0	32	40,5

Проведенное гистологическое исследование выявило у женщин воспалительные изменения плаценты и оболочек, обусловленные вирусами и бактериями. При этом, в 48,5% случаев имели место mixed инфекции и в 51,5 % изолированные инфекции. Детальное исследование этиологической структуры показало, что причиной воспалительного процесса плаценты и оболочек явились вирусы (36,8%) и бактерии (14,7%).

Результаты морфологического исследования последов на инфекции при различных ВПР систем органов плодов и новорожденных представлены в табл. 3.26. При этом, в большинстве случаев причиной воспалительных изменений плаценты и ее оболочек при пороках развития плодов и новорожденных явились вирусная и смешанная бактериально - вирусные инфекции матерей. Виллузиты вирусной этиологии чаще выявлялись при пороках развития ЦНС, МВПР, КМС и органов пищеварения плодов и новорожденных. Вирусно-бактериальные виллузиты чаще обнаружены при пороках развития ЦНС, МВПР и ВПСС плодов и новорожденных. Бактериальные виллузиты обнаружены при пороках развития ЦНС, органов пищеварения, МВПР и КМС плодов и новорожденных. При пороках развития ЦНС, МВПР, ВПСС, органов пищеварения и лимфатической системы виллузиты имели смешанную этиологию. Второе место среди патологических изменений плаценты составили децидуиты. Наиболее чаще децидуиты имели вирусно-бактериологическую и вирусологическую этиологию. Смешанной этиологии децидуиты чаще выявлены при пороках развития КМС, МВПР, ВПСС и лимфатической системы плодов и новорожденных. Вирусные децидуиты чаще обнаружены при пороках развития ВПСС, МВПР и ЦНС плодов и новорожденных.

Таблица 3.26 - Морфологическая характеристика последов женщин с врожденными пороками развития систем органов плодов и новорожденных

ВПР систем органов	Морфологические изменения плаценты											
	Виллузит (n =32)						Децидуит (n =26)					
	Вирусный		Бактериальный		Вирусно - бактериальный		Вирусный		Бактериальный		Вирусно - бактериальный	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
МВПР	1	3,1	1	3,1	3	9,3	2	7,7	0	,0	2	7,7
ЦНС	8	25,0	6	18,7	4	12,5	2	7,7	1	3,8	1	3,8
КМС	1	3,1	1	3,1	0	,0	1	3,8	0	,0	5	19,2
ЧЛА	0	,0	0	,0	0	,0	0	,0	0	,0	0	,0

продолжение таблицы 3.26

ВПСС	0	,0	0	,0	2	6,2	4	15,4	1	3,8	2	7,7
ЖКТ	1	3,1	2	6,2	1	3,1	1	3,8	1	3,8	0	,0
МВС	0	,0	0	,0	0	,0	0	,0	0	,0	1	3,8
ПС	0	,0	0	,0	0	,0	0	,0	0	,0	0	,0
Дыхательная система	0	,0	0	,0	0	,0	0	,0	0	,0	0	,0
Лимфатическая система	0	,0	0	,0	1	3,1	0	,0	0	,0	2	7,7
Хромосомные патологии	0	,0	0	,0	0	,0	0	,0	0	,0	0	,0
Всего	11	34,4	10	31,2	1	34,4	1	38,4	3	11,5	13	42,3
					1		0					

Патоморфологические изменения последов при плацентарной недостаточности характеризовались типичными признаками: отмечены инволютивные – диссоциированные созревания ворсин (92,9%) и дегенеративно-дистрофические изменения – отложение фибриноидов (37,0%), некрозы децидуальной обложки и плацентарной ткани (7,4%). На циркуляторные нарушения указывали инфаркты (8,5%) и стеноз сосудов (31,5%). Изменения характерные декомпенсированной форме плацентарной недостаточности встречались в виде кальцификатов (10,0%) и гиперплазии хориона (3,7%).

С целью определения особенностей структурных изменений последа у женщин с врожденными пороками развития плодов и новорожденных проведено гистологическое исследование плацент (рис. 3.15). Плацентарная недостаточность была характерной для таких врожденных пороков развития, как МВПР, ЦНС и ЖКТ. При этом в 2,6 раза чаще выявлена хроническая плацентарная недостаточность (72,2%) сравнительно абсолютной плацентарной недостаточности (27,8%).

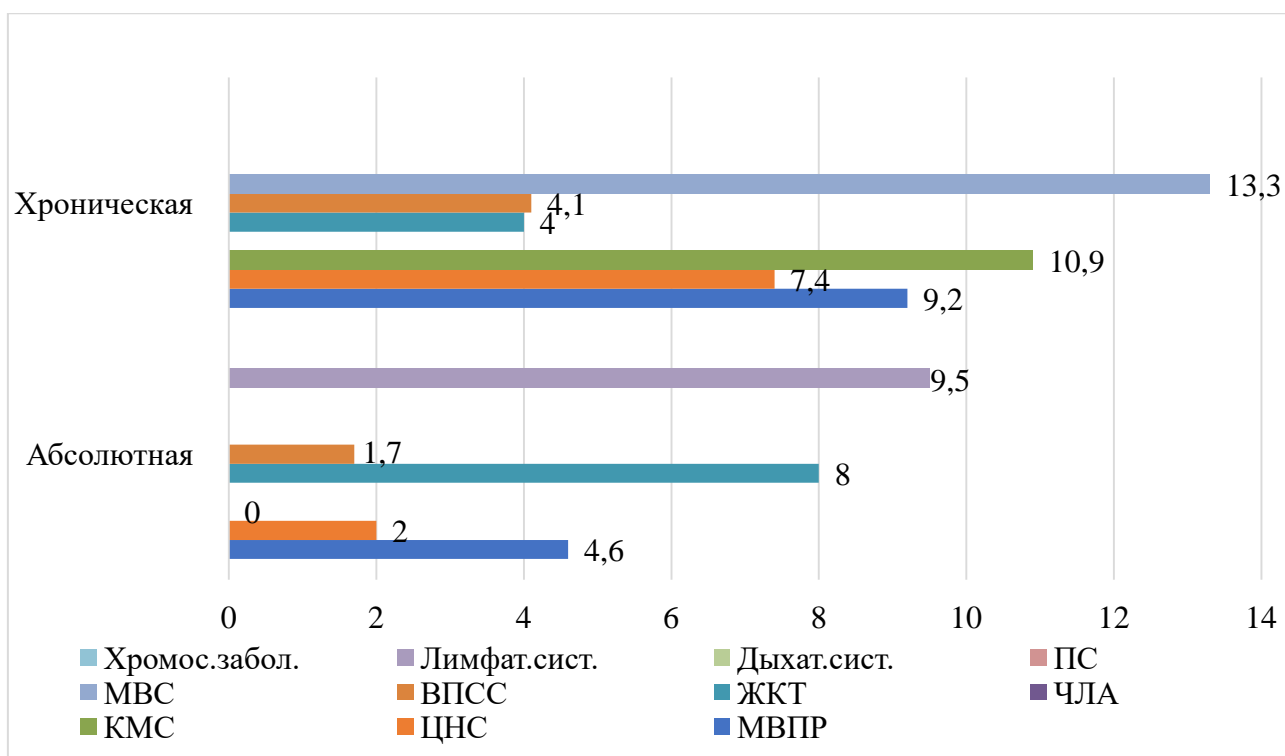


Рисунок 3.15 - Структура плацентарной недостаточности при ВПР систем органов плодов и новорожденных (%).

Хроническая плацентарная недостаточность чаще наблюдалась при пороках развития МВС, КМС, МВПР и ЦНС плодов и новорожденных. Абсолютная плацентарная недостаточность чаще выявлены при пороках развития лимфатической системы, ЖКТ, МВПР и ЦНС плодов и новорожденных.

Таким образом, исследованием установлено различие инфицированности беременных женщин с врожденными пороками развития плодов. В материале исследования беременных женщин с ВПР плодов высокой достоверностью преобладает урогенитальная инфекция семейства *Mycoplasmatidae* (*Ureaplasma urealyticum*). Инфекции семейства *Ureaplasma urealyticum* чаще определяются у беременных женщин с пороком развития ЦНС, МВПР и КМС плодов. Беременные женщины с пороками развития плодов в 2,1 раза чаще инфицированы возбудителями TORCH инфекций. Инфицированность женщин подтверждены наличием иммуноглобулинов IgG. У них чаще установлены сильно положительные реакции антител к исследуемым TORCH инфекциям.

TORCH инфекции чаще встречаются в виде mixed-инфекций, которые наиболее часто представлены вирусно-вирусной ассоциацией. Однако, наличие IgG антитела к TORCH инфекциям при отсутствии клинических проявлений мы рассматривали согласно литературными данными, как носительство инфекции (пассивный иммунитет). Высокий уровень инфицированности женщин с ВПР плодов вирусами семейства Herpesviridae свидетельствует о необходимости обследования женщин на наличие активных иммуноглобулинов инфекций TORCH-комплекса на этапе прегравидарной подготовки.

Морфологическая картина последов матерей с врожденными пороками развития плодов и новорожденных детей характеризуется воспалительными изменениями. Этиологическая структура воспалительных изменений плаценты представлены вирусами и бактериями с преобладанием вирусной инфекции. Инфекции в большинстве случаев представлены в виде mixed инфекций. Указанное свидетельствует об инфицированности женщин ВПР плодов и новорожденных с преобладанием вирусной этиологии. Выявлена высокая частота плацентарной недостаточности при ВПР плодов и новорожденных. Чаще при грубых пороках развития, как МВПР, пороки развития ЦНС и ВПСС наблюдаются тяжелые формы плацентарной недостаточности, как хроническая, так и абсолютная. На основании анализа морфогистологических исследований последов можно заключить, что возникновение плацентарной недостаточности явилось ответом на агрессию инфекций (эндотоксинов) во время беременности.

#### **3.2.4. Связь формирования врожденных пороков развития плодов с сезонным фактором и техногенной нагрузкой женщин**

Изучение влияния климатических условий на развитие плода проводилось многими исследователями [44, 102, 219]. Авторами установлены неблагоприятные климатические факторы.

Нами изучено влияние сезона зачатия женщин на формирование врожденных пороков у плодов (рисунок 3.16).

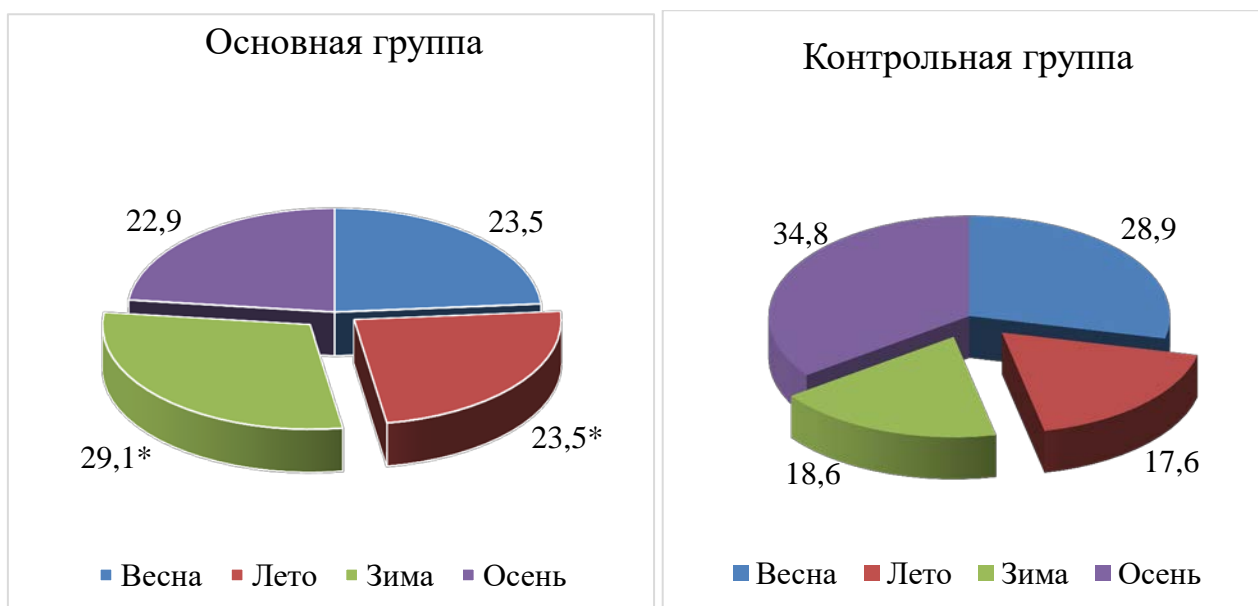


Рисунок 3.16 - Сезон зачатия женщин.

Примечание: \*- различия статистически значимы,  $p < 0,05$ .

Результаты исследования показали, что зачатие у женщин с ВПР плодов произошло чаще в зимние (29,1%) и летние (24,5%) времена года по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ ).

Согласно проведенному статистическому анализу, вероятность формирования ВПР у плодов имеет прямую связь с зачатием женщин в зимний (ОШ=1,81, 95% ДИ: 1,22 – 2,68,  $p < 0,01$ ) сезон года. Так, как диапазон 95% ДИ ближе к 1, то мы вынуждены полагать летний сезон (ОШ=1,48, 95% ДИ: 0,99 – 2,20,  $p=0,05$ ), как фактор, имеющий близкую связь (или тенденцию) с формированием ВПР у плода. Осенний сезон зачатия явился предупреждающим, т.е. снижающим риск формирования ВПР у плодов (ОШ=0,55, 95% ДИ: 0,39 – 0,78,  $p=0,01$ ).

Изучены сезоны зачатия женщин с различными ВПР систем органов плодов (табл. 3.27). При этом, у женщин с пороками развития лимфатической, дыхательной системы, МВПР, ЦНС, КМС плодов и новорожденных чаще выявлено зачатие в зимний период времени.

Таблица 3.27 – Сезон зачатия женщин с ВПР систем органов плодов и новорожденных

ВПР систем органов плодов и новорожденных	Всего	Сезон зачатия							
		Зима		Весна		Лето		Осень	
	п	п	%	п	%	п	%	п	%
МВПР	87	26	29,9	17	19,5	25	28,7	19	21,8
ЦНС	204	65	31,9	56	27,5	52	25,5	31	
ЧЛА	29	9	31,0	9	31,0	5	17,2	6	20,7
ВПСС	172	37	21,5	39	22,7	40	23,3	56	32,6
КМС	55	18	32,7	14	25,5	10	18,2	13	
МВС	15	5	33,3	5	33,3	2	13,3	3	20,0
ПС	6	1	16,7	1	16,7	2	33,3	2	33,3
ЖКТ	25	6	24,0	2	8,0	9	36,0	8	32,0
Дыхательная система	6	3	50,0	1	16,7	0	,0	2	33,4
Лимфатическая система	21	11	52,4	4	19,0	5	23,8	1	4,8
Хромосомная патология	9	2	22,2	0	0,0	4	44,4	3	33,3
ОГ	629	183	29,1	148	23,5	154	24,5	144	22,9
КГ	206	38	18,6	59	28,9	37	17,6	72	34,8

Зачатие в летний период чаще наблюдалось у женщин с хромосомной патологией, пороками развития пищеварительной и половой системы плодов и новорожденных. Чаще при зачатии женщин в осенний период у плодов и новорожденных установлены пороки развития ВПСС. В весенний период времени зачатия женщин у плодов и новорожденных наблюдались пороки развития МВС и ЧЛА.

Таким образом, врожденные пороки развития плодов и новорожденных чаще наблюдались у женщин при зачатии в зимний и летний сезоны года.

Последние десятилетия характеризуются нарастающими темпами ухудшения среды обитания человека. Проведенные исследования, в Республике Кыргызстан по оценке экологической ситуации в г. Бишкек, показали отличия степени экологической нагрузки разных зон города [175, 218]. Традиционными загрязнителями атмосферного воздуха явились диоксид серы, формальдегид, аммиак, оксид азота и двуокись азота. Отличительной особенностью г. Бишкека явилось превышение допустимой концентрации выше указанных загрязнителей в

атмосферном воздухе. Установлено превышение допустимой концентрации вышеуказанных загрязнителей в атмосферном воздухе города более 8,5 раз.

Анализ выбросов атмосферных загрязнителей в воздушный бассейн в трех районах г. Бишкек проведен по данным мониторинга загрязнения атмосферного воздуха г. Бишкек, представленных МЧС КР за период 2009-2010 гг. (табл. 3.28).

Проведено ранжирование районов по уровню загрязненности ксенобиотиками: с высокой, средней и низкой загрязненностью, соответственно центр – ПНЗ<sub>1</sub>, периферийный – ПНЗ<sub>2</sub>, предгорный – ПНЗ<sub>3</sub>. Экологически наиболее благополучным считали предгорный район, в воздушном бассейне которого содержались минимальное количество ксенобиотиков – DS, F, A, OA и DA. В предгорном районе наблюдалось в 2 раза меньше содержание указанных ксенобиотиков. Превышение содержания ксенобиотиков зафиксировано в центре города, названный экологически неблагополучным районом. Периферийный район города почти не отличался по содержанию ксенобиотиков от среднегородских. Из представленной таблицы очевидно, что концентрация ксенобиотиков предгорного района достоверно низкая, относительно показателей содержания ксенобиотиков центра и периферийного района.

Таблица 3.28 - Содержание ксенобиотиков в воздушном бассейне г. Бишкек за период 2009-10 гг.

Ксенобио- тики	ПНЗ <sub>1</sub> (центр)	ПНЗ <sub>2</sub> (периферийный район)	ПНЗ <sub>3</sub> (предгорный район)	Среднегородск ой показатель
	ПДК ксенобиотиков (мг/м <sup>3</sup> )			
DS	0,057±0,002	0,044±0,002	0,03±0,001	0,042±0,002
F	6,3±0,35	6,3±0,35	3,7±0,02	5,4±0,44
A	0,4±0,002	0,3±0,001	0,2±0,001	0,3±0,001
OA	3,7±0,013	1,75±0,075	0,06±0,001	2,0±0,095
DA	2,12±0,08	1,68±0,075	0,63±0,013	1,52±0,06
Всего	12,57±0,62	10,07±0,45	4,62±0,18	9,26±0,39

Уровень содержания загрязнителей в атмосфере центральной части города, с высокой загрязненностью, в 1,35 раза превышает среднегодового показателя по



г. Бишкек (12,57 и 9,26 мг/м<sup>3</sup>, соответственно). Установлена достоверно высокая концентрация всех определяемых ксенобиотиков в центральной части города. Следует отметить, что выбросы жидких и газообразных загрязняющих веществ в центре с высокой загрязненностью превышают аналогичный показатель района со средней загрязненностью в 1,24 раза, и в районе с низкой загрязненностью в 2,75 раза (12,57; 10,07 и 4,62 мг/м<sup>3</sup>, соответственно). В районе с высокой загрязненностью выбросы в атмосферу 5 изученных атмосферных ксенобиотиков значительно выше аналогичных показателей района с низкой загрязненностью: диоксида серы (0,057 и 0,03 мг/м<sup>3</sup> соответственно), формальдегида (6,3 и 3,7 мг/м<sup>3</sup>), аммиака (0,4 и 0,2 мг/м<sup>3</sup>), оксида азота (3,7 и 0,06 мг/м<sup>3</sup>) и диоксида азота (2,12 и 0,63 мг/м<sup>3</sup>).

Изучена частота и структура врожденных пороков развития плодов и новорожденных среди женщин, проживающих в исследуемых зонах г. Бишкек. Результаты исследования представлены в табл. 3.29. При этом установлена территориальная изменчивость распространенности ВПР плодов и новорожденных у женщин в изучаемых зонах г. Бишкек. Низкая частота плодов и новорожденных с ВПР наблюдалась у женщин ПНЗ<sub>1</sub> (24,7%) в сравнении с экологически благополучной зоной (ПНЗ<sub>3</sub>) города (33,9%). У женщин ПНЗ<sub>2</sub>, определенной как экологически менее загрязненной, частота ВПР плодов и новорожденных выше (41,3%) сравнительно женщин экологически не благополучной и благополучной зонами города, соответственно 24,7% и 33,9%.

Таблица 3.29 – Частота и структура врожденных пороков развития систем органов плодов и новорожденных у женщин различных ПНЗ

ВПР систем органов плодов и новорожденных	ПНЗ							
	ПНЗ <sub>1</sub>		ПНЗ <sub>2</sub>		ПНЗ <sub>3</sub>		Всего	
	n	%	n	%	n	%	n	%
МВПР	3	11,1	4	8,9	1	2,7	8	7,3
ЦНС	6	22,2	4	8,9	5	13,5	15	13,7
КМС	3	11,1	6	13,3	7	18,9	16	14,7

ЧЛА	3	11,1	3	6,7	2	5,4	8	7,3
ЖКТ	1	3,7	3	6,7	2	5,4	6	5,5
ВПСС	10	37,0	22	48,9	20	54,0	52	47,7
Лимфатическая система	1	3,7	3	6,7	0	,0	4	3,7
Всего	27	24,7	45	41,3	37	33,9	109	99,9

В структуре врожденных пороков развития плодов и новорожденных преобладали пороки развития ВПСС, КМС, ЦНС и МВПР. Наименьшая частота пороков развития лимфатической системы и ЖКТ. У плодов и новорожденных женщин, проживающих в ПНЗ<sub>1</sub>, чаще установлены пороки развития ВПСС, ЦНС и МВПР, 37,0 %, 22,2% и 11,1%, соответственно. У плодов и новорожденных женщин, проживающих в ПНЗ<sub>2</sub> распространены пороки развития ВПСС и КМС, соответственно 48,9% и 13,3%. У плодов и новорожденных женщин, проживающих в ПНЗ<sub>3</sub>, оцененный нами, как экологически благополучный район, также чаще обнаружены пороки развития ВПСС и КМС, 54,0% и 18,9%, соответственно. При сравнительном анализе установлено, что частота грубых пороков развития, как пороки развития ЦНС и МВПР выше у плодов и новорожденных женщин ПНЗ<sub>1</sub>, относительно экологически благополучной зоны - ПНЗ<sub>3</sub> в 1,6 и 4,1 раза, соответственно. У плодов и новорожденных женщин ПНЗ<sub>2</sub> сравнительно ПНЗ<sub>3</sub> чаще встречались пороки развития лимфатической системы и в 3,3 раза МВПР. В экологически благополучной зоне сравнительно с ПНЗ<sub>1</sub> и ПНЗ<sub>2</sub> чаще наблюдались ВПСС и пороки развития КМС. Во всех изученных зонах более чаще встречались ВПСС и пороки развития ЦНС плодов и новорожденных, но наиболее чаще они встречались у женщин, проживающих в экологически благополучной зоне, соответственно 54,0% и 13,5%.

Для изучения вероятности влияния ксенобиотиков нами конкретизирован срок воздействия их первым триместром беременности, т.е. периодом, в течение которого воздействие вредных факторов ведет к формированию врожденных пороков развития у плодов.

Результаты исследования индивидуальной поглощенной дозы ксенобиотиков женщинами изучаемых групп представлены в табл. 3.30.

Таблица 3.30 - Индивидуальная поглощенная доза ксенобиотиков женщинами различных ПНЗ г. Бишкек

Зоны проживания	Исследуемые группы	n	Индивидуальная поглощенная доза ксенобиотиков (мг/кг)					p
			DS	F	A	OA	DA	
ПНЗ <sub>1</sub>	ОГ	27	0,07	0,7	0,9	6,0	2,9	
	КГ	28	0,08	0,5	1,4	5,86	3,46	>0,05
ПНЗ <sub>2</sub>	ОГ	45	0,04	0,4	0,5	3,1	1,5	
	КГ	43	0,07	0,4	0,6	4,5	2,2	>0,05
ПНЗ <sub>3</sub>	ОГ	37	0,05	0,4	0,4	3,3	1,6	
	КГ	35	0,07	0,4	0,4	3,7	1,7	>0,05

Примечание:  $p > 0,05$  - различия статистически не значимы.

Как видно из таблицы, индивидуальная поглощенная доза ксенобиотиков женщинами исследуемых ПНЗ в течение первых 3-х месяцев беременности, сравнительно с контрольной группой достоверной разницы не имеют ( $p > 0,05$ ).

Анализ суммарного воздействия ксенобиотиков в течение первых 3-х месяцев гестации, в зависимости от зоны проживания женщин, представлен в табл. 3.31. При этом, установлено превышение суммарной ПДК у женщин ПНЗ<sub>1</sub> основной и контрольной групп, сравнительно ПНЗ<sub>2</sub> и ПНЗ<sub>3</sub>. Суммарная поглощенная доза ксенобиотиков женщин основной группы ПНЗ<sub>1</sub> существенно не отличалась от контрольной группы, соответственно составила 10,4 мг/кг и 11,6 мг/кг. Также, мы не нашли существенной разницы суммарной поглощенной дозы ксенобиотиков женщинами ПНЗ<sub>2</sub> и ПНЗ<sub>3</sub> сравнительно контрольной групп.

Таблица 3.31 - Суммарная поглощенная доза ксенобиотиков женщинами различных ПНЗ г. Бишкек

Зоны проживания	Исследуемые группы	n	Суммарная поглощенная доза ксенобиотиков (мг/кг)	p
ПНЗ <sub>1</sub>	ОГ	27	10,4	
	КГ	28	11,6	>0,05
ПНЗ <sub>2</sub>	ОГ	45	5,6	
	КГ	43	7,8	>0,05
ПНЗ <sub>3</sub>	ОГ	37	4,9	
	КГ	35	6,2	>0,05

Примечание:  $p > 0,05$  - различия статистически не значимы.

Не установлена статистически значимая разница показателей суммарного воздействия ксенобиотиков на женщин с врожденными пороками развития плодов и новорожденных, изучаемых ПНЗ, сравнительно контрольных групп ( $p > 0,05$ ).

Проведено изучение влияния поглощенной дозы ксенобиотиков женщинами исследуемых групп, проживающих в различных ПНЗ на развитие пороков систем органов плодов и новорожденных (табл. 3.32). Как видно из таблицы, суммарная ПДК женщин основной группы ПНЗ<sub>1</sub> ниже контрольной. В то же время, у женщин с пороками развития плодов сравнительно контрольной группой определено превышение индивидуальной поглощенной дозы некоторых ксенобиотиков. Так, в 4,3 раза превышала индивидуальная поглощенная доза диоксида серы у женщин с пороками развития КМС и в 1,6 раза с МВПР плодов. Установлено превышение индивидуальной поглощенной дозы формальдегида в 2 раза у женщин с пороками развития ЦНС и в 2,8 раза с МВПР плодов. У женщин с ВПСС наблюдалось превышение индивидуальной поглощенной дозы оксида азота в 1,3 раза.

При статистическом анализе не выявлена связь между техногенным фактором и вероятностью возникновения врожденных пороков развития плодов и новорожденных у женщин в ПНЗ<sub>1</sub>: ОШ = 0,66, 95% ДИ: 0,27 – 1,58, p>0,05.

Таблица 3.32 - Поглощенная доза ксенобиотиков беременными женщинами ПНЗ<sub>1</sub> г. Бишкек с врожденными пороками развития систем органов плодов

ВПР систем органов плода	ПНЗ <sub>1</sub>	Индивидуальная					Суммарная
	n	DS	F	A	OA	DA	ПДК
МВПР	3	0,13	0,8	0,6	5,4	1,8	12,5
ЦНС	6	0,07	1,3	1,2	5,7	2,9	11,2
КМС	3	0,36	0,38	0,5	7	3,1	11,4
ЧЛА	3	0,08	0,5	1,0	6,3	2,6	10,5
ЖКТ	1	0,08	0,6	1,4	6,3	3,4	2,3
Лимфатической системы	1	0,06	0,6	0,7	7,6	3,3	2,5
ВПСС	10	0,09	0,6	0,8	7,6	3,45	12,9
Всего ОГ	27	0,10	0,68	0,88	6,55	2,93	10,4
КГ	28	0,08	0,46	1,47	5,86	3,46	11,6

В ПНЗ<sub>2</sub> у женщин с пороками развития плодов и новорожденных суммарная ПДК не превышала контрольной группы (табл. 3. 33). Но, также, как и в ПНЗ<sub>1</sub> установлено превышение индивидуальной ПДК некоторых ксенобиотиков. Отмечено в 2 раза превышение индивидуальной поглощенной дозы диоксида серы у женщин с пороками развития лимфатической системы плода и в 1,7 раза формальдегида у женщин с МВПР плода.

При статистическом анализе не выявлена связь между техногенным фактором и вероятностью формирования врожденных пороков развития плодов и новорожденных у женщин ПНЗ<sub>2</sub>: ОШ = 1,41, 95% ДИ: 0,61 – 3, 28, p>0,05.

Таблица 3.33 - Поглощенная доза ксенобиотиков беременными женщинами ПНЗ<sub>2</sub> г. Бишкек с врожденными пороками развития систем органов плодов

ВПР систем органов плода	ПНЗ <sub>2</sub>	Индивидуальная					Суммарная
	n	DS	F	A	OA	DA	ПДК
МВПР	4	0,07	0,7	0,7	4,89	2,4	8,8
ЦНС	4	0,04	0,4	0,7	2,9	1,8	6,8
КМС	6	0,06	0,6	0,7	4,1	1,8	7,4
ЧЛА	2	0,06	0,6	0,6	4,4	1,6	7,3
ЖКТ	3	0,05	0,4	0,7	3,5	1,5	6,0
ПС	1	0,06	0,5	0,5	3,4	1,6	6,0
Лимфатической системы	3	0,15	0,52	0,7	3,0	1,66	6,2
ВПСС	22	0,04	0,6	0,6	3,1	1,4	5,6
Всего ОГ	45	0,06	0,4	0,7	3,0	1,4	5,6
КГ	43	0,07	0,4	0,6	4,5	2,2	11,6

В ПНЗ<sub>3</sub> суммарная ПДК у женщин с пороками развития плодов и новорожденных также не превышала контрольной группы (табл. 3. 34).

Таблица 3.34 - Поглощенная доза ксенобиотиков беременными женщинами ПНЗ<sub>3</sub> г. Бишкек с врожденными пороками развития систем органов плодов

ВПР систем органов плода	ПНЗ <sub>3</sub>	Индивидуальная					Суммарная
	n	DS	F	A	OA	DA	ПДК
МВПР	1	0,05	0,4	0,4	3,0	1,3	5,2
ЦНС	5	0,09	0,9	0,8	5,4	2,6	6,8
КМС	7	0,04	0,3	0,45	2,4	1,3	4,7
ЧЛА	1	0,03	0,3	0,3	4,2	1,5	5,9
ЖКТ	3	0,08	0,7	0,6	3,5	2,5	5,9
ВПСС	20	0,05	0,6	0,3	3,8	1,6	6,2
Всего ОГ	37	0,05	0,4	0,4	3,2	1,6	4,9
КГ	35	0,07	0,4	0,4	3,7	1,7	6,2

Однако, у женщин с пороками развития ЦНС плодов и новорожденных определялось превышение индивидуальной поглощенной дозы формальдегида в 2,2 раза, в 2 раза аммиака, в 1,5 раза оксида азота и диоксида азота. У женщин с пороками развития ЖКТ плодов и новорожденных выявлено превышение

индивидуальной поглощенной дозы формальдегида в 1,7 раза и диоксида азота в 1,5 раза.

При статистическом анализе не выявлена связь между техногенным фактором и вероятностью возникновения врожденных пороков развития плодов и новорожденных у женщин: ПНЗ<sub>3</sub> - ОШ = 1,02, 95% ДИ: 0,43 – 2,42,  $p > 0,05$ .

Статистический анализ не выявил связи между техногенным фактором и вероятностью формирования врожденных пороков развития плодов и новорожденных у женщин, проживающих в г. Бишкек: ОШ = 0,66, 95% ДИ: 0,27 – 1,58,  $p > 0,05$ .

Таким образом, установлена низкая частота женщин с врожденными пороками развития плодов и новорожденных, проживающих в экологически неблагоприятной зоне г. Бишкек. Не установлена статистически значимая разница индивидуальной и суммарной поглощенной дозы ксенобиотиков женщин с врожденными пороками развития плодов и новорожденных изучаемых ПНЗ, сравнительно контрольных групп. Однако, нами выявлено превышение индивидуальной поглощенной дозы некоторых ксенобиотиков (в частности, диоксида серы, формальдегида) у женщин с врожденными пороками развития плодов и новорожденных. Чаще они наблюдались у женщин с пороками развития МВПР, ЦНС и лимфатической системы плодов и новорожденных. При статистическом анализе отсутствовала связь формирования врожденных пороков развития плодов у женщин, проживающих в различных ПНЗ г. Бишкек с изученными ксенобиотиками.

### **Резюме**

Анализируя вышеизложенное, следует констатировать, что в формировании врожденных пороков развития участвуют множество факторов. Значимыми факторами риска формирования пороков развития плода являются состояние здоровья будущей матери, качество ее жизни, заболевания беременности, а также условия окружающей среды. В формировании

врожденных пороков развития высокие шансы социальных и медицинских факторов.

До сегодняшнего дня остается дискуссионным взаимосвязь формирования врожденных пороков развития у плодов с возрастным аспектом матерей. В настоящем исследовании из социально-биологических факторов статистически значимая взаимосвязь рождения детей с врожденными пороками развития установлена у матерей, чей возраст составил от 35 и старше лет (ОШ=1,9, 95% ДИ: 0,98 – 2,71,  $p=0,05$ ).

По данным К. Jenkins и соавт. (2007) повышенный риск развития врожденных пороков у плодов может представлять, как молодой, так и старший возраст матери [276]. Однако, по результатам исследований National Birth Defects Prevention Study (2009), у беременных женщин в возрасте моложе 20 лет и старше 40 лет врожденные пороки развития плода не наблюдались [290]. Также, Г. П. Нарциссовой и соавт. (2014) не установлена связь вероятности развития врожденного порока сердца плода с возрастом беременной женщины старше 35 лет и [140].

При изучении взаимосвязи паритета родов женщин, наиболее чаще у повторнородящих, выявлены различные врожденные пороки развития систем органов плодов и новорожденных детей (хромосомная патология, пороки развития лимфатической и дыхательной системы, ВПСС, ЖКТ, ЦНС, ЧЛА и КМС). Однако, при статистическом анализе не установлено связи вероятности формирования врожденных пороков развития плодов и новорожденных с паритетом родов матерей. Вследствие чего, мы заключили, что паритет родов женщин не может быть фактором, воздействующим на формирование врожденных пороков развития у плодов и новорожденных. В тоже время, в научной литературе указывают фактором риска развития врожденных пороков у детей первородящих женщин [1].

Анализ влияния социально-гигиенических факторов установил взаимосвязь вероятности возникновения врожденных пороков развития плода с



рабочей профессией женщин (ОШ=1,81, 95% ДИ: 1,22 – 2,68,  $p < 0,01$ ), что согласуется с исследованиями Е.О. Гостевой [61].

Так как, Кыргызская Республика является аграрной страной, преобладает сельское население. В настоящем исследовании установлено, что большинство женщин с врожденными пороками развития плодов составляют жительницы сельской местности (66,5%). При этом установлена статистически существенная связь вероятности возникновения врожденных пороков развития плодов и новорожденных у женщин, проживающих в сельской местности (ОШ= 4,11 95% ДИ: 2,94 – 5,75,  $p=0,05$ ).

Многочисленные работы свидетельствуют о влиянии заболеваний матерей во время беременности на формирование врожденных пороков развития плода [30, 41, 95, 164, 323]. Здоровье будущего ребенка определяется состоянием здоровья матери, и поэтому изучение медико-биологических факторов имеет важное значение [13, 69, 115, 122, 140, 204, 273, 291, 311, 325].

В настоящем исследовании среди экстрагенитальных заболеваний достоверно выше выявлена анемия у женщин с врожденными пороками развития плодов и новорожденных по сравнению с контрольной группой,  $p < 0,001$ . При статистическом анализе нами выявлена значимая связь анемии матери с вероятностью формирования врожденных пороков развития у плодов и новорожденных (ОШ = 4,75, 95% ДИ: 2,51-8,99,  $p < 0,001$ ).

В нашей стране анемию относят к региональным заболеваниям. Высокий процент анемии среди женщин детородного возраста. Анемия матери, как фактор риска развития врожденных пороков у плода признается многими исследователями, но патогенетический механизм оставался невыясненным. Наиболее неблагоприятна анемия, предшествующая беременности. За последние десять лет появились новые данные о воздействии анемизирующего синдрома на формирующуюся фето-плацентарную систему [20]. Анемизирующий синдром приводит к ангиопатии спиральных, маточно-плацентарных артерий и недостаточной васкуляризации, а впоследствии структурным и функциональным изменениям в эндометрии, нарушению

развития ворсин хориона, гипоплазии плаценты. Указанные изменения реализуются недостаточностью инвазии трофобласта (второй волны) с последующим развитием эмбрио (фето)патии.

Гинекологическая патология у женщин сравниваемых групп статистически не различалась,  $p > 0,05$ . Однако, такие гинекологические заболевания, как бесплодие, эрозия шейки матки, кольпит, УГИ и врожденные пороки развития половых органов чаще встречались у женщин с врожденными пороками развития плодов и новорожденных. В то же время, следует отметить, что нами не установлена статистически значимая взаимосвязь гинекологической заболеваемости женщин с вероятностью возникновения врожденных пороков развития плодов и новорожденных.

В исследовании не выявлено и значимых различий по неблагоприятному исходу предыдущих беременностей у женщин изучаемых групп. Однако, самопроизвольные выкидыши в анамнезе достоверно чаще наблюдались у женщин с МВПР, ЦНС, лимфатической системы и ВПСС плодов и новорожденных детей. Несмотря на это, при статистическом анализе не установлено взаимосвязи возникновения ВПР плодов и новорожденных с неблагоприятным акушерским анамнезом женщин.

Во время беременности чаще острые респираторные вирусные инфекции без лихорадки (32,2%,  $p < 0,001$ ) и с лихорадкой (8,9%,  $p < 0,05$ ) выявлены у женщин с врожденными пороками развития плодов и новорожденных. Высокий уровень заболеваемости женщин с врожденными пороками развития плодов и новорожденных и анемией (40,5%,  $p < 0,001$ ).

Изучение взаимосвязи заболеваний во время беременности женщин и вероятности формирования врожденных пороков развития у плодов и новорожденных выявил связь с ОРВИ. Существенное значение имели ОРВИ с лихорадкой, показатель ОШ, которого составил 20,0 (95% ДИ: 2,75-45,7,  $p < 0,001$ ), что свидетельствует о сильной связи данного фактора. Этот факт согласуется с данными исследователей, установившие связь ОРВИ, сопровождающийся гипертермией с врожденными пороками развития плодов

[69, 291]. По данным исследований С.М. Шахнабивой, заболевания во время беременности ОРВИ явились выраженным риском развития ВПСС у ребенка [115]. Результаты исследований последних лет свидетельствуют о патогенетической роли медиаторов эндотелиальной дисфункции, вырабатываемые при гриппе во время беременности в процессах ангиогенеза плаценты, изменениях функциональной активности трофобласта, которые приводят к недостаточной оксигенации плаценты, гипоксии плода и нарушению его развития [88]. Литературные данные подтверждают повышенный риск формирования врожденных пороков развития при таких факторах, как острые респираторные вирусные инфекции, обострение пиелонефрита, тонзиллита, бронхита, имевшие место в особенности в раннем сроке беременности [68, 77, 173, 294].

Установлена существенная связь формирования ВПР у плодов при болезни женщин анемией до беременности (ОШ=4,75, 95% ДИ: 2,51–8,99,  $p < 0,001$ ) сравнительно с заболеванием во время беременности (ОШ=2,92, 95% ДИ: 1,99–4,28,  $p < 0,001$ ). Указанное свидетельствует о влиянии анемии, предшествующей беременности на развитие эмбрио(фето)патий.

В настоящем исследовании установлена чаще инфицированность беременных женщин с врожденными пороками развития плодов урогенитальной инфекцией семейства *Mycoplasmae* (микоплазмы и уреоплазмы). Статистически определена связь формирования врожденных пороков развития у плодов при инфицировании женщины уреоплазмой (ОШ=4,33, 95% ДИ: 1,54 – 12, 21,  $p < 0,001$ ). Инфекции семейства *Mycoplasmae* чаще наблюдались у беременных женщин с пороком развития ЦНС (12,7%) и МВПР (11,0%) плодов и новорожденных. Полученные данные о связи уреоплазмы с врожденными пороками развития подтверждаются результатами исследований А. Л. Заплатникова и др. [87]. Данные литературы указывают, что при многоводии, причиной которого является инфекция, существует вероятность реализации инфекции у плодов, следствием чего может быть формирование пороков развития и/или их гибель [169]. Кроме того,

уреаплазмы являются условно-патогенной микрофлорой. И персистенция их обусловлена гуморальным и клеточным иммунодефицитным состоянием беременных женщин.

Результаты серологического исследования методом иммуноферментного анализа выявили наличие иммуноглобулинов класса IgG TORCH инфекций у женщин исследуемых групп, что свидетельствует об инфицированности женщин (носительство инфекции или пассивный иммунитет). Иммуноглобулины класса IgM, указывающие на активность инфекционного процесса не выявлены. Иммуноглобулины класса IgG TORCH инфекций в чаще встречались у женщин с врожденными пороками развития плодов и новорожденных. В этиологической структуре TORCH инфекций у женщин исследуемых групп преобладали вирусы семейства Herpesviridae и краснухи. Достоверно выше антитела IgG к краснухе наблюдались у беременных женщин основной группы.

У более половины женщин с ВПР плодов выявлены mixt-инфекции. Наиболее чаще обнаружены вирусно-вирусные ассоциации в виде ЦМВ+ВПГ (48,6%) и вирусно-бактериальные ЦМВ+ВПГ+краснуха+токсоплазма (19,4%) ассоциации.

При сравнительном анализе чаще слабоположительные реакции антител к TORCH инфекциям выявлены у женщин контрольной группы относительно основной группы, соответственно 25,4% и 21,6%. Они в 1,7 раза чаще выявлены к вирусам семейства Herpesviridae. В то же время, сильноположительные реакции антител к TORCH инфекциям в 2,8 раза чаще выявлены у женщин с врожденными пороками развития плодов. Сильноположительные реакции антител к краснухе преобладали у беременных женщин с врожденными пороками развития плодов. У женщин контрольной группы определялся низкий уровень иммуноглобулинов IgG краснухи, что свидетельствует о низком уровне пассивной иммунизации женщин детородного возраста. Чаще высокие титры антител IgG определены к ЦМВ, ВПГ<sub>1</sub>, ВПГ<sub>2</sub> и краснухе у беременных женщин с пороками развития МВПР, ЦНС и КМС плодов. Значительно высокие титры

антител IgG к ЦМВ, краснухе и токсоплазме обнаружены чаще у беременных женщин с пороками развития ЦНС плодов.

Нами установлена статистически значимая связь краснухи с вероятностью формирования врожденных пороков развития у плодов (ОШ=10,57, 95% ДИ: 2,96 – 37,78,  $p < 0,001$ ).

Выявленные в нашем исследовании высокие титры антител IgG краснухи у женщин с пороками развития плодов свидетельствуют о возможной перенесенной ранее инфекции (или проведенной вакцинации), к которой выработался иммунитет или о наличии реинфекции.

Согласно исследованиям Садыбакасовой Г.К. (2015), показатели IgG (+) подтверждают факт инфицирования ЦМВ в прошлом и наличие иммунитета к вирусу [176]. Беременные, у которых получен данный результат, отнесены к “спокойной группе”, или “латентной”, где риск реинфекции другим серотипом ЦМВ или активации латентного вируса относительно низкий. Автор указывает, что высокие титры антител IgG 1:400 и значительно высокие титры 1:800 матери свидетельствуют о развитии у них хронической формы цитомегаловирусной инфекции и внутриутробном инфицировании новорожденных. Из чего полагаем, что в нашем исследовании женщины с ВПР плодов, которые в 22,4% случаях имели сильноположительные реакции антител к TORCH инфекциям, возможно, перенесли эти инфекции в критический период формирования плодов.

Проведенное нами исследование установило у женщин исследуемых групп наличие IgG к TORCH инфекциям при отсутствии IgM. Данные литературы [177] свидетельствует о бессимптомном здоровом носительстве (до 30% взрослого населения) при +IgG, -IgM. Данное сочетание антител в крови беременных женщин не представляет угрозы для плода. Однако, в настоящем исследовании обращает внимание более 2-х кратное превышение сильноположительных реакций антител у женщин с ВПР плодов. Учитывая высокие титры антител IgG к ЦМВ, ВПГ<sub>1</sub> и ВПГ<sub>2</sub>, вероятно, следует женщин с серопозитивными IgG и серонегативными IgM результатами исследования

включить в группу риска по формированию врожденных пороков развитию у плодов. Низкий уровень иммуноглобулинов IgG краснухи у женщин контрольной группы вызывает беспокойство по поводу уровня вакцинации женщин репродуктивного возраста в стране.

Изучение течения беременности у женщин исследуемых групп выявил достоверно высокую частоту осложнений беременности у женщин с врожденными пороками развития плодов ( $p < 0,001$ ). У беременных женщин с врожденным пороком развития плодов течение беременности достоверно выше контрольной группы осложнилось преэклампсией ( $p < 0,05$ ) и патологией околоплодных вод ( $p < 0,001$ ). Патологические изменения количества околоплодных вод достоверно выше регистрировались в форме многоводия и маловодия, соответственно  $p < 0,001$  и  $p < 0,05$ . Также, течение беременности у женщин группы с врожденными пороками развития плодов в 1,7 раза чаще осложнилась фето-плацентарной недостаточностью, относительно контрольной группы. Однако, достоверной разницы показателей не установлено ( $p > 0,05$ ).

Обзор литературы подтверждает вероятность возникновения врожденных пороков развития плодов у женщин при осложненном течении беременности. Так, по данным Турицы А.А., осложненное течение беременности патологией количества околоплодных вод в сочетании с задержкой развития плода чаще наблюдалась у женщин с врожденными пороками развития плодов [200]. В нашем исследовании наиболее частые осложнения течения беременности выявлены у женщин с хромосомной патологией, пороками развития МВС, половой и лимфатической системы плодов. Патология околоплодных вод в виде маловодия чаще выявлены у женщин с пороками развития мочевыделительной системы плодов. В то время как, многоводие чаще наблюдались у женщин с пороками развития МВПР, ЦНС и ЧЛА плодов. При статистическом анализе установлена связь вероятности возникновения врожденных пороков развития у плодов при осложненном течении беременности у женщин (ОШ=1,58, 95% ДИ: 1,52 – 2,18,  $p < 0,01$ ). Наиболее выражена связь вероятности возникновения врожденных пороков развития

плодов у женщин с многоводием (ОШ=14,2, 95% ДИ: 4,45 – 45,2,  $p < 0,001$ ).  
Меньше выражен риск возникновения врожденных пороков развития плодов у женщин с маловодием (ОШ=3,25, 95% ДИ: 1,38-7,67,  $p < 0,01$ ).

Наши данные подтверждаются мнениями авторов, свидетельствующие об осложнении течения беременности патологией околоплодных вод у женщин при врожденных пороках развития плодов [1, 115, 134, 169]. Исследователями указывается патология околоплодных вод, как фактор риска врожденных пороков развития плода [48, 158]. По данным исследований В.И. Кулакова и соавт. (2007) маловодие чаще характерный для патологии мочевыделительной системы плода (115). В то же время, к высокому риску развития многоводия авторы научных исследований относят и внутриутробные инфекции [30, 70, 95, 104, 190]. Ряд авторов считают, что второе место по частоте из осложнений беременности у женщин с врожденными пороками развития плода занимают гестозы [75, 200, 201]. Также результаты исследований ряда авторов, свидетельствуют об осложненном течении беременности плацентарной недостаточностью у женщин при пороках развития плодов (1, 44, 48, 152, 184). Однако, осложнения течения беременности преэклампсией и патологическим изменением количества околоплодных вод, проявляющиеся после критического срока формирования плода свидетельствуют о том, что их следует рассматривать, как клинические маркеры врожденных пороков развития плода. Мы полагаем, что угроза прерывания, как предполагаемый фактор риска формирования врождённых пороков развития плода является дискуссионным и требующим дальнейшего изучения.

Появились сообщения о патогенетической роли медиаторов эндотелиальной дисфункции, которые вырабатываются при повреждении целостности эндотелия в патогенезе нарушения инвазии трофобласта [91, 137, 185]. Подтверждают общность патогенетических процессов формирования плацентарной недостаточности и преэклампсии едиными нарушениями ранних этапов развития эмбрио(фето)плацентарного комплекса: неполное проникновение вне ворсинчатого трофобласта в спиральные артерии,

ремоделирования спиральных артерий, васкуло- и ангиогенеза, гипоксия тканей фето-плацентарного комплекса, агрегацию тромбоцитов, реокоагуляционные сдвиги, приводящие к нарушениям состояния как матери, так и плода. Указанное подтверждают результаты нашего исследования. Нами установлено, что патологическое состояние плацентарно-оболочечного комплекса у женщин с ВПР плодов и новорожденных наиболее чаще представлены осложнениями беременности и перинатального исхода: преэклампсией (5,9%), ФПН (7,3%), патологическим количеством околоплодных вод (26,2%) и мертворождением детей (29,4%).

В связи вышеуказанным, мы полагаем, что осложнения беременности патологическими изменениями количества околоплодных вод и преэклампсией у женщин с врожденными пороками развития плодов следует рассматривать, как следствие нарушения ранних этапов развития эмбрио(фето)плацентарного комплекса, а не фактором риска формирования врожденных пороков развития плода.

В связи частыми осложнениями беременности фето-плацентарной недостаточностью чаще наблюдались осложнения состояния внутриутробного плода. Достоверно выше установлены осложнения у плодов с врожденными пороками развития в сравнении с контрольной группой ( $p < 0,05$ ). Риск ухудшения состояния плодов с ВПР в антенатальном периоде (8,3%) был в 9,2 раз выше контрольной группы (0,9%). Он чаще был обусловлен ВУГП – 3,7%, СЗРП – 1,6% и их гибелью – 3,0%. Антенатальной гибели наиболее чаще подвержены плоды с ВПР МВС (6,6%), ЦНС (4,9%), лимфатической системы (4,7%) и МВПР (3,4%). Результаты исследований ряда авторов (100, 184, 218), свидетельствуют об осложнениях течения беременности различными проявлениями плацентарной недостаточности при пороках развития плодов такими, как ВУГП, СЗРП и антенатальная гибель.

Проведенное исследование исхода беременности установил высокий процент неблагоприятного исхода у женщин с врожденными пороками развития плодов. В более половины случаях у женщин беременность была



прервана для элиминации плодов с врожденными пороками развития (59,6%). Из них в 49,4% случаях индуцированы роды. Столь позднее прерывание беременности было обусловлено поздней постановкой на учет по беременности со стороны женщин и соответственно поздней УЗИ диагностикой врожденных патологий у плодов. Но, также следует отметить, что элиминация плодов проведена и по причине некурабельных пороков развития (МВПР, пороках развития лимфатической системы и ЦНС). Высокая частота пороков развития ВПСС, ЧЛА, дыхательной и половой системы у новорождённых детей (соответственно 71,5%, 69,0%, 66,7% и 66,7%) свидетельствует о низкой квалификации врачей УЗ диагностики.

Чаще у женщин с врожденными пороками развития плодов роды осложнились преждевременным излитием околоплодных вод, преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты, а также внутриутробной гипоксией и интранатальной гибелью плодов. Вероятно, фетоплацентарная недостаточность явилась причиной указанных осложнений беременности и родов, как для женщины, так и плода.

Большинство детей с врожденными пороками развития родились с низкой массой тела и в состоянии тяжелой асфиксией. Высокий уровень мертворождаемости, ранней неонатальной смертности и инвалидности, а также заболеваемости среди детей с пороками развития. Указанное свидетельствует о неблагоприятном прогнозе жизни плодов и новорожденных с врожденными пороками развития.

По результатам исследования морфологическая картина последов матерей с врожденными пороками развития плодов и новорожденных детей характеризуются воспалительными изменениями плаценты в виде базального серозно-гнойного виллузита, децидуита, хорионита и хронической плацентарной недостаточностью. Этиологическая структура воспалительных изменений плаценты и оболочек представлены вирусами и бактериями. Как среди *mixt* инфекций, так и среди изолированных инфекций в большинстве случаев преобладали вирусы. При вирусных инфекциях морфологические

изменения плаценты характеризовались дистрофическими изменениями сосудов ворсин, ишемическими инфарктами и некротическими изменениями эндотелия сосудов.

Данные, полученные при морфологическом исследовании плацент, свидетельствовали о роли инфекционного фактора в возникновении структурных изменений, характерных для плацентарной недостаточности. Выявленные при патоморфологическом исследовании плацент инволютивно – диссоциированные созревания ворсин, дегенеративно-дистрофические изменения, некрозы децидуальной оболочки и плацентарной ткани, циркуляторные расстройства кровообращения могли служить морфологическим субстратом для развития фето-плацентарной недостаточности, которые были диагностированы во время беременности. Все это приводило к нарушению трофики и газообмена плода. Установлены тяжелые формы плацентарной недостаточности у женщин, чаще при грубых пороках развития, как МВПР, пороки развития ЦНС и лимфатической системы плодов и новорожденных.

О различной степени морфологических изменений последа в виде воспалительных изменений плаценты и плацентарной недостаточности при наличии вирусной инфекции в системе мать–плацента–плод указывают ряд исследователей [44], [48], [123], [157], [201].

Патология развития эмбриона одинаково обуславливается как понижением, так и повышением температуры окружающей среды. В летнее время повышается ионизирующее излучение (радиация), что является фактором риска онкологических заболеваний и врожденных пороков развития. О вероятности возникновения МВПР при зачатии в осенний и зимний период свидетельствуют исследования Ю.Г. Дегтярева [69], который отводит существенную роль инфекционным факторам (ОРВИ) в развитии ВПР. Чаще наблюдали развитие фолат - зависимых пороков у плодов при зачатии женщин в осеннее - зимний периоды [75].

Нами получены сведения о статистически значимой связи вероятности формирования врожденных пороков развития у плодов при зачатии женщин в зимний (ОШ=1,81, 95% ДИ: 1,22 – 2,68,  $p<0,01$ ) и летний (ОШ=1,48, 95% ДИ: 0,99 – 2,20,  $p=0,01$ ) сезоны года.

Экологические факторы могут являться раздражителями, которые способствуют появлению адаптивных физиологических и биохимических изменений (зимняя спячка, фотопериодизм) и/или модификаторами, которые вызывают морфологические и анатомические изменения организмов. Установленная нами взаимосвязь, формирования врожденных пороков развития у плодов, при зачатии женщин в зимний и летний сезоны подтверждает вероятность влияния климатических факторов (низкая температура, радиация).

Проведенные исследования на территории г. Бишкек показали, что высокая температура, даже кратковременная, в случае совпадения с критическими периодами развития беременности (период закладки основных органов и систем эмбриона) может привести к негативному воздействию на плод [219]. Мариповой Ж.А. [130] зарегистрирован рост врожденных пороков развития плода при совпадении периода зачатия женщин неблагоприятными климато - экологическими факторами (август, сентябрь) и с высоким содержанием формальдегида в воздухе.

Исследования Подрезова О.А. и соавт. атмосферного воздуха г. Бишкек выявили максимальные количества загрязнителей (формальдегида, диоксида и оксида азота, пыли) в зимний и осенний периоды [160].

При сравнительном анализе частоты пороков развития плодов и новорожденных в зависимости от места проживания женщин установлено, что частота плодов и новорожденных с грубыми пороками развития, как пороки развития ЦНС и МВПР выше у женщин, проживающих в экологически неблагоприятной зоне (ПНЗ<sub>1</sub>) относительно экологически благополучной зоны в 1,6 и 4,1 раза, соответственно. У плодов и новорожденных женщин, проживающих в экологически менее благополучной зоне (ПНЗ<sub>2</sub>) сравнительно с

экологически благополучной зоны (ПНЗ<sub>3</sub>) чаще встречались пороки развития лимфатической системы и в 3,3 раза МВПР. В экологически благополучной зоне сравнительно с ПНЗ<sub>1</sub> и ПНЗ<sub>2</sub> чаще наблюдались ВПСС и пороки развития КМС. Среди различных пороков более часто встречались ВПСС и пороки развития ЦНС у плодов и новорожденных женщин изученных зон, но наиболее часто они встречались у плодов и новорожденных женщин, проживающих в экологически благополучной зоне, соответственно 54,0% и 13,5%.

По данным настоящего исследования, изучение суммарной поглощенной дозы ксенобиотиков воздушной среды (диоксида серы, формальдегида, аммиака, оксида азота и диоксида азота) женщинами в течение критического периода гестационного срока, не установило влияния на формирование врожденных пороков развития плодов. Однако, у женщин при превышении индивидуальной поглощенной дозы некоторых ксенобиотиков (формальдегида, диоксида и оксида азота и диоксида серы) наблюдались врожденные пороки развития плодов. В то же время, при статистическом исследовании, нами не установлена связь между техногенным фактором и вероятностью формирования врожденных пороков развития у плодов и новорожденных женщин: ОШ = 0,66, 95% ДИ: 0,27 – 1,58,  $p > 0,05$ .

Таким образом, несмотря на высокую частоту пороков развития плодов и новорожденных у женщин, изученных экологически благополучных и не благополучных зон, в особенности таких как ВПСС, МВПР, пороки развития ЦНС и лимфатической системы, изучение влияния техногенного фактора (суммарной поглощенной дозы ксенобиотиков: диоксида серы, формальдегида, аммиака, оксида азота и диоксида азота женщинами в течение критического периода гестационного срока) не установило взаимосвязи с формированием врожденных пороков развития у плодов.

Полученные результаты исследования позволяют сделать вывод, что возможно, причины указанного кроются в следующем:

1. На формирование врожденных пороков развития плода оказывают влияние и другие ксенобиотики атмосферного воздуха, не рассмотренные в нашем исследовании, из-за отсутствия исходных данных наблюдений МЧС КР (бенз(а)пирен, пыль, сажа);

2. Действие изученных нами ксенобиотиков перекрываются воздействием других факторов риска формирования врожденных пороков развития плода.

В целом полученные результаты указали на то, что к вопросу о клинической интерпретации факторов риска ВПР плода необходим комплексный подход, включающий как анализ медико-социальных факторов, так и экологических. Результаты проведенного исследования позволили с большой долей вероятности предположить, что медико-социальные и экологические факторы (климатические) вносят значительный вклад в развитие ВПР плодов.

### **3.3. Оценка эффективности мероприятий по профилактике врожденных пороков развития плода у женщин**

#### **3.3.1. Особенности профилактики врожденных пороков развития плода фолиевой кислотой у женщин**

Вопросы профилактики врожденных пороков развития детей актуальны и в Кыргызской Республике. В Республике, на фоне снижающейся детской смертности, наблюдается рост количества врожденных пороков развития. На сегодня многочисленными исследованиями доказано повышение вероятности возникновения врожденных пороков развития плода при недостаточности фолиевой кислоты у женщин во время беременности, в частности пороков развития нервной трубки. Витаминопрофилактика фолиевой кислотой является одним из профилактических мероприятий, предупреждающая формирование врожденных патологий у плода. Ряд исследователями установлены эффективность мероприятий по первичной профилактике врожденных пороков

развития фолиевой кислотой [85, 190, 210 243, 244]. Своевременная прегравидарная подготовка женщин препаратами фолиевой кислоты снижает вероятность рождения детей врожденной патологией.

Для выявления качества профилактических мероприятий, нами изучены полнота охвата и своевременность приема препаратов, содержащих фолиевую кислоту. Результаты исследования представлены на рисунке 3.17. Как видно из рисунка, полнота охвата приема фолиевой кислоты женщинами исследуемых групп различаются. Так, в основной группе в 5,8 раза чаще женщин, не принимавших препараты фолиевой кислоты сравнительно контрольной группы ( $p < 0,001$ ).

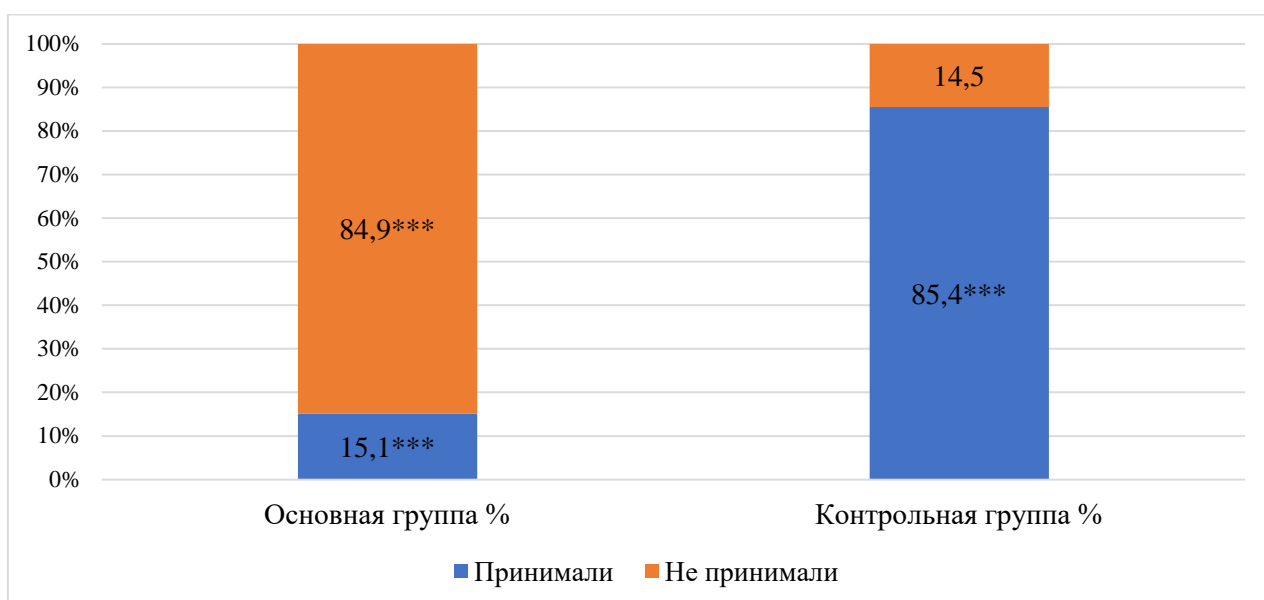


Рисунок 3.17 - Частота приема фолиевой кислоты.

Примечание: \*\*\* - различия статистически высоко значимы,  $p < 0,001$ .

Также, обращает внимание низкая частота женщин, принимавших фолиевую кислоту в основной группе (15,1%), ( $p < 0,001$ ). В группе же контроля, наоборот значимо высокая частота женщин, принимавших препараты фолиевой кислоты (85,4%), ( $p < 0,001$ ).

Своевременные профилактические мероприятия являются предупреждающими факторами развития врожденных пороков у плода. По этой причине нами проведен анализ срока приема препаратов, содержащих

фолиевую кислоту женщинами исследуемых групп (табл. 3.35). При анализе срока приема фолиевой кислоты нами выявлен низкий удельный вес женщин, принимавших фолиевую кислоту в оптимальный срок (до 12 недель) в основной группе (31,6%), сравнительно контрольной группы (83,0%). Разница показателей статистически значима ( $p < 0,001$ ). В основной группе по сравнению с контрольной, также достоверно выше женщин, принимавших фолиевую кислоту позже 12 недель, соответственно, 68,4% и 17,0% ( $p < 0,001$ ).

Таблица 3.35 - Распределение по срокам приема фолиевой кислоты

Сроки приема фолиевой кислоты	Исследуемые группы				p
	Основная группа		Контрольная группа		
	n	%	n	%	
до 12 недель	30	31,6	146	83,0	0,000***
позже 12 недель	65	68,4	30	17,0	0,000***

Примечание: \*\*\*- различия статистически высоко значимы,  $p < 0,001$ .

Результаты проведенного исследования установили статистически значимую связь формирования врожденных пороков развития у плодов при отсутствии профилактики фолиевой кислотой женщин (ОШ=15,16, 95% ДИ: 7,5-31,31,  $p < 0,001$ ). Напротив, статистически значимый низкий риск формирования врожденных пороков развития у плодов установлен при приеме женщинами препаратов, содержащих фолиевую кислоту (ОШ=0,49, 95% ДИ: 0,27-0,88, ( $p < 0,001$ ). Снижение риска формирования врожденных пороков развития у плодов имело статистическую значимость при приеме фолиевой кислоты женщинами в раннем сроке беременности (ОШ=0,02, 95% ДИ: 0,01-0,03,  $p < 0,001$ ). Профилактика фолиевой кислотой позже 12 недели беременности не способствовала снижению риска рождения детей с врожденными пороками развития (ОШ=3,35, 95% ДИ: 2,29-4,88,  $p=0,001$ ).

Сравнительный анализ приема фолиевой кислоты женщинами с врожденными пороками развития систем органов плодов и новорожденных показал низкую частоту их приема (табл. 3.36). Как видно из таблицы, низкая частота женщин, принимавших препараты фолиевой кислоты с пороками

развития ЖКТ, КМС, ЦНС, МВПР и хромосомной патологией плодов и новорожденных.

Таблица 3.36 - Частота женщин с ВПР систем органов плодов и новорожденных, принимавших фолиевую кислоту

п	ВПР системы органов	Всего	Прием фолиевой кислоты			
			принимали		не принимали	
			п	%	п	%
1.	МВПР	86	11	12,6	76	87,4
2.	ЦНС	204	24	11,8	180	88,2
3.	КМС	10	6	10,9	4	89,1
4.	ЧЛА	29	6	20,7	23	79,3
5.	ЖКТ	25	1	4,0	24	96,0
6.	ВПСС	172	37	21,5	135	78,5
7.	МВС	15	4	26,7	11	73,3
8.	Половая система	6	1	16,7	5	83,3
9.	Дыхательная система	6	1	16,7	5	83,3
10.	Лимфатическая система	21	3	14,3	18	85,7
11.	Хромосомная патология	9	1	11,1	8	88,9
	Итого	629	95	15,1	534	84,9

Проведена оценка динамики приема фолиевой кислоты женщинами для профилактики врожденных пороков развития плодов за период 2007-14 гг. (рисунок 3.18). За исследуемый период уровень профилактики врожденных пороков развития плодов фолиевой кислотой женщин основной группы низкая и она имела колебательную направленность с тенденцией незначительного роста. Так, к началу исследуемого периода (2007 г.) частота приема женщин фолиевой кислоты составляла 5,9%, а концу (2014 г.) - 14,8%. Максимальное повышение приема фолиевой кислоты женщинами до 32,9% наблюдалось в 2013 г. Частота приема фолиевой кислоты женщинами контрольной группы высокая, от 63,6% в 2008 г. до 80,0% в 2014 г., и в динамике отмечается значительная тенденция ее роста. Установлены высокие частоты женщин, принимавших фолиевую кислоту в начале изучаемого периода – 100,0% в 2007г. и 92,3% в 2009г. В последующие года наблюдалось снижение до 66,7% и к концу года вновь повышение до 80,0%.



Таким образом, частота женщин, принимавших фолиевую кислоту в 5,2 раза выше в группе без ВПР плодов и новорожденных сравнительно с группой, где у плодов и новорожденных наблюдались ВПР и в динамике наблюдается ее рост. В группе женщин с ВПР плодов и новорожденных низкая частота женщин, принимавших фолиевую кислоту, и в динамике наблюдается незначительный рост.

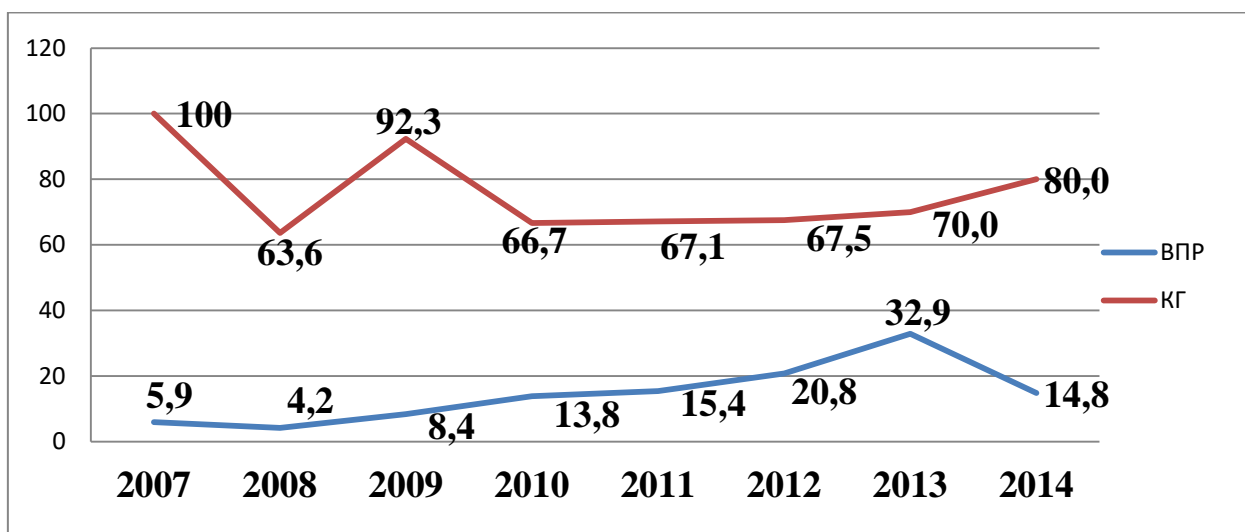


Рисунок 3.18 - Динамика приема фолиевой кислоты врожденных пороков развития плодов и новорожденных.

Сравнительный анализ приема фолиевой кислоты женщинами и динамики частоты ВПР (рисунок 3.2, стр.85) установил отрицательную направленность. Так, в начале исследуемого периода (2007г.) при приеме фолиевой кислоты 5,9% женщин основной группы частота ВПР плодов и новорожденных составила 5,4%. В середине периода (2010г.) при повышении числа женщин, принимавших фолиевую кислоту до 13,8%, наблюдалось повышение частоты ВПР плодов и новорожденных до 21,9%. И к концу исследуемого времени (2014г.) при повышении числа женщин, принимавших фолиевую кислоту в основной группе до 14,9% установлено снижение частоты ВПР плодов и новорожденных (8,6%). Из указанного следует, что на частоту ВПР плодов и новорожденных влияет не только прием фолиевой кислоты женщинами, но и другие факторы.

Важным аспектом первичной профилактики врожденных пороков развития детей считается также планирование беременности. При планировании беременности постановка женщин на учет в амбулатории будет проводиться в ранних сроках гестации.

По результатам настоящего исследования все женщины контрольной группы состояли на учете в амбулатории (100,0%) для антенатального наблюдения, тогда как в основной группе состояли на учете лишь более половины женщин (62,0%). Более треть женщин основной группы не состояли на учете по поводу беременности. В ходе исследования выявлена низкая частота (29,0%) охвата женщины на учет в раннем сроке беременности (до 12 недель) основной группы. В то время как, в контрольной группе большинство женщин (71,8%) состояли на учете с раннего срока беременности. На учет в поздних сроках беременности (позже 12 недель) встали более треть женщин основной группы (33,0%) и 28,2% женщины контрольной группы. Таким образом, в основной группе женщины, не состоявшие на учете и вставшие на учет в позднем сроке беременности, составили значительное число (71,0%). Следовательно, ими не была проведена своевременная витаминопрофилактика врожденных пороков развития плодов.

Представляет интерес динамика срока охвата женщин на учет по беременности (табл. 3.37). При этом, к началу исследуемого периода времени наблюдался низкий процент охвата в раннем сроке беременности женщин основной группы (12,5%). В дальнейшем наблюдалась заметная тенденция роста охвата женщин в раннем сроке беременности, с 58,3% в 2011г. до 76,6% к концу исследуемого года. Высокий процент охвата женщин на учет в позднем сроке беременности установлен к началу исследуемого периода, т.е. 87,5% в 2007 г. В дальнейшем, в динамике наблюдалась колебательная направленность с тенденцией к снижению. К концу исследуемого периода времени снижение позднего охвата женщин основной группы произошло в 2,7 раза, т.е. до 32,4%.

Таблица 3.37 - Динамика срока постановки на учет беременных женщин

Годы	Исследуемые группы							
	ОГ				КГ			
	до 12 недель		выше 12 недель		до 12 недель		выше 12 недель	
	п	%	п	%	п	%	п	%
2007	2	12,5	14	87,5	10	100,0	0	,0
2008	10	29,4	24	70,6	8	72,7	3	21,3
2009	16	24,6	49	75,4	12	92,3	1	7,7
2010	32	33,0	65	67,0	17	63,0	10	37,0
2011	28	58,3	20	41,7	56	66,0	29	34,0
2012	29	80,6	7	19,4	28	70,0	12	30,0
2013	41	72,0	16	28,0	7	70,0	3	30,0
2014	25	76,6	12	32,4	10	100,0	0	,0

В контрольной группе наблюдался высокий уровень охвата женщин на учет с ранних сроков беременности от 63,0 % до 100,0%, и низкая частота охвата женщин на учет в поздних сроках беременности, от 0 до 30,0 %.

Таким образом, результаты проведенного исследования показали статистически значимое повышение риска формирования врожденных пороков развития у плодов при отсутствии или начале витаминпрофилактики фолиевой кислотой женщин в поздних сроках беременности. В то же время, установлен статистически низкий риск возникновения врожденных пороков развития плодов у женщин при приеме фолиевой кислоты в ранние сроки беременности. Женщины с пороками развития плодов и новорожденных характеризовались низким уровнем антенатального наблюдения. В динамике за последние годы отмечена положительная направленность, а именно рост частоты охвата женщин на учет в раннем сроке беременности и снижение частоты охвата женщин на учет в поздних сроках беременности.

### **3.3.2. Оценка возможностей УЗИ диагностики врожденных пороков развития плода у женщин**

Безусловно, в профилактике рождения детей с врожденной патологией, роль пренатальной диагностики является важным.

Для оценки диагностической значимости УЗИ в выявлении врожденных пороков развития плодов у женщин нами проведен анализ эхографических исследований. Сформированы группы: 1. Группа беременных женщин, с выявленными врожденными пороками развития плодов на УЗИ. 2. Группа беременных женщин, с отсутствием отклонений в развитии плодов по данным УЗИ. С целью оценки факторов, влияющих на раннюю выявляемость и своевременную элиминацию плодов с врожденными пороками развития изучены значения следующих показателей: охват УЗИ беременных женщин и выявляемость врожденных пороков развития у плодов. Результаты исследования показали, что большинство женщин исследуемых групп охвачены УЗИ. Однако женщин, прошедших УЗИ было меньше в основной группе (81,2%) по сравнению контрольной (98,5%). Не охвачены УЗИ 18,8% женщин основной группы, что в 12,5 раз больше по сравнению с женщинами контрольной группы (1,5%).

Проведен анализ динамики охвата УЗИ беременных женщин с врожденными пороками развития плодов (рисунок 3.19). При этом, нами установлено отсутствие в динамике роста уровня охвата УЗИ беременных женщин с врожденными пороками развития плодов. Так, к началу исследуемого периода (2007г.) частота охвата УЗИ беременных женщин составила 88,2%. Далее наблюдалось колебательное направление уровня охвата УЗИ беременных женщин: от 70,4% до 89,0%. Минимальный уровень охвата УЗИ беременных женщин, до 49,4%, зарегистрирован в 2010 г. А, в 2012 г. зафиксирован максимальный уровень охвата УЗИ беременных женщин (94,2%). К концу исследуемого периода частота охвата УЗИ беременных женщин составила 85,2%.

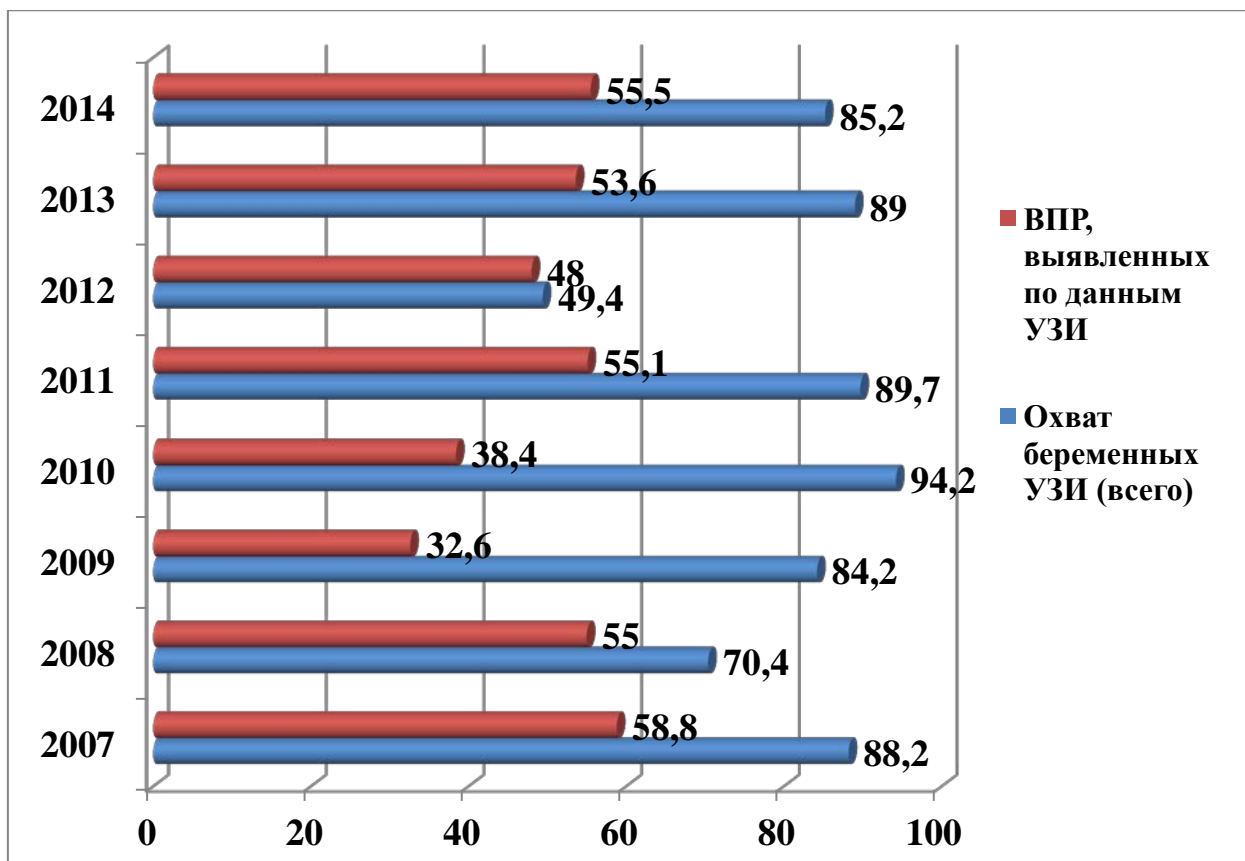


Рисунок 3.19 - Динамика охвата УЗИ исследуемых женщин.

Изучение выявляемости врожденных пороков развития плодов в зависимости от уровня охвата беременных женщин УЗИ показал низкий уровень выявляемости. При 81,2% суммарном охвате УЗИ беременных женщин выявляемость врожденных пороков развития плодов составила 47,2%.

При максимальном уровне охвата УЗИ беременных женщин, т.е. до 94,2% случаев, врожденные пороки развития плодов выявлены лишь у 38,4% женщин. Для определения взаимосвязи выявляемости врожденных пороков развития плодов и тесноты охвата УЗИ беременных женщин применен метод корреляционно-регрессионного анализа (табл. 3.38). В результате получена положительная корреляционная связь выявляемости врожденных пороков развития плодов с теснотой охвата УЗИ беременных женщин, характеризующаяся значением коэффициента корреляции  $r_{xy} = 0,77$ . При этом показатель коэффициента ранговой корреляции составил 1, что согласно шкале Чеддока соответствует высокой силе связи.

Таблица 3.38 – Связь охвата беременных женщин и выявляемости ВПРП

Годы	Охват беременных УЗИ (всего)	ВПРП, выявленные по данным УЗИ
	n	n
2007	30	20
2008	50	39
2009	80	31
2010	130	53
2011	70	43
2012	38	37
2013	73	44
2014	46	30
Показатель коэффициента корреляции	0,77	
Показатель коэффициента ранговой корреляции	1	

Таким образом, исследование показало, что при уровне охвата беременных женщин УЗИ в 81,2% случаев наблюдается низкая выявляемость врожденных пороков развития плодов (47,2%). Также, при максимальном уровне охвата УЗИ беременных женщин (94,2%) низкий процент (38,4%) выявляемости врожденных пороков развития плодов у женщин. Проведенный корреляционно-регрессионный анализ установил высокую тесноту связи охвата беременных женщин УЗИ и выявляемости врожденных пороков развития плодов. Указанное свидетельствует о низком уровне квалификации врачей функционалистов по выявлению у женщин плодов с врожденными пороками развития.

Изучение динамики пренатальной выявляемости врожденных пороков развития плодов у женщин методом УЗИ показало колебательное движение с

отсутствием положительной динамики (рисунок 3.20). Так, к началу изучаемого периода (2007 г.), частота пренатально выявленных ВПР плодов методом УЗИ составила 58,8%, а к концу 2014 г. – 55,5%. Наблюдалось снижение пренатальной выявляемости пороков развития плодов у женщин до 32,6% в 2009 г. В пренатальном периоде не выявлены у более половины женщин (52,8%) ВПР плодов. В динамике частота пренатально не выявленных ВПР плодов имела небольшой рост. Так, к началу исследуемого периода (2007 г.) она составила 41,2%, а к концу (2014 г.) 44,5%. Максимальное повышение пренатально не выявленных ВПР плодов до 67,4% зафиксировано в 2010 г.

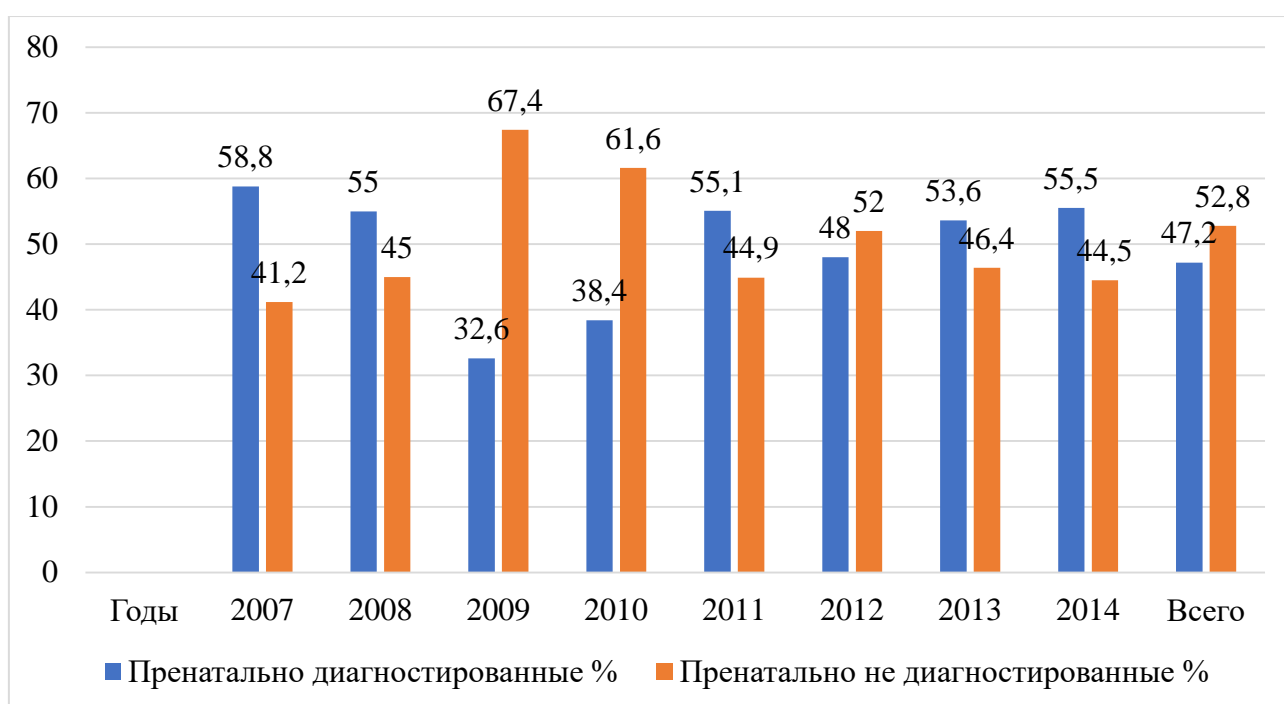


Рисунок 3.20 - Динамика пренатальной УЗ диагностики ВПР плодов у женщин.

Анализ выявляемости врожденных пороков развития плодов у женщин в пренатальном периоде методом УЗИ показал отсутствие положительной тенденции. В то же время, выявлен рост пренатально не диагностированных ВПР плодов. Приведенные данные указывают на низкий уровень выявляемости ВПР плодов у женщин в пренатальном периоде и отсутствие ее повышения в динамике. Изучена УЗ диагностика врожденных пороков развития систем органов плодов и новорожденных. Данные представлены в таблице 3.39.

Таблица 3.39 - УЗ диагностика ВПР систем органов плодов и новорожденных

ВПР систем органов плодов	Пренатально диагностированные		Пренатально не диагностированные	
	п	%	п	%
МВПР	68	78,2	19	21,8
ЦНС	162	79,4	42	20,6
КМС	19	34,5	36	65,5
ЧЛА	4	13,8	25	86,2
ВПСС	0	,0	172	100,0
ЖКТ	6	24,0	19	76,0
МВС	11	73,3	4	26,7
Половая система	0	,0	6	100,0
Дыхательная система	1	16,7	5	83,3
Лимфатическая система	21	100,0	0	,0
Хромосомная патология	5	55,5	4	45,5
Всего	297	47,2	332	57,8

Результаты проведенного УЗ исследования ВПР органов плодов показал высокий уровень выявляемости грубых пороков развития, таких, как пороки развития лимфатической системы (100%), множественные пороки развития (78,2%), пороки развития центральной нервной системы (79,4%) и мочевыделительной системы (73,3%). Второе место занимали хромосомные патологии. Третье место заняли пороки развития КМС и пищеварительной системы. Зафиксирована низкая частота диагностики ЧЛА и пороков развития дыхательной системы. Не диагностированы при УЗИ пороки развития сердечно-сосудистой и половой системы.

Нами проведен анализ динамики пренатальной УЗИ выявляемости ВПР по системам органов плодов в течение 2007-2014 гг. (табл. 3.40).



Таблица 3.40 - Динамика пренатальной выявляемости врожденных пороков развития плодов

Годы	МВПР		ЦНС		КМС		ЧЛА		МВС		Половая систем		ЖКТ		ВПСС		Дыхат. систем.		Лимф. система		Хром. патол.		Всего	
	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%
2007	7	35,0	10	50,0	1	5,0	1	5,0	0	,0	0	,0	1	5,0	0	,0	0	,0	0	,0	0	,0	20	58,8
2008	12	30,7	15	38,5	4	10,2	1	2,5	1	2,5	0	,0	1	2,5	0	,0	0	,0	4	10,2	1	2,5	39	55,0
2009	10	2,3	21	67,7	0	,0	0	,0	0	,0	0	,0	0	,0	0	,0	0	,0	0	,0	0	,0	31	32,6
2010	8	15,1	22	41,5	7	13,2	1	1,9	6	11,3	0	,0	0	,0	0	,0	0	,0	9	17,0	0	,0	53	38,4
2011	6	13,9	27	62,8	2	4,6	1	2,3	1	2,3	0	,0	0	,0	0	,0	0	,0	2	4,6	4	9,2	43	55,1
2012	9	21,0	22	59,5	1	2,7	0	,0	1	2,7	0	,0	3	8,1	0	,0	0	,0	1	2,7	0	,0	37	48,0
2013	9	20,4	27	61,4	2	4,5	0	,0	2	4,5	0	,0	1	2,3	0	,0	1	2,3	2	4,5	0	,0	44	53,6
2014	7	23,3	18	60,0	2	6,7	0	,0	0	,0	0	,0	0	,0	0	,0	0	,0	3	10,3	0	,0	30	55,5
Всего	68	22,9	162	54,5	19	6,4	4	1,3	11	3,7	0	,0	6	2,0	0	,0	1	0,3	21	7,0	5	1,7	297	47,2

При этом, установлена колебательная направленность частоты УЗИ диагностики врожденных пороков развития систем органов плодов с тенденцией к снижению. В динамике обнаружена тенденция к повышению выявляемости грубых пороков развития, таких, как пороки развития ЦНС (от 50,0% до 60,0%), лимфатической системы (от 0% до 10,3%) и КМС плодов (от 5,0% до 6,7%). Зафиксирована тенденция к снижению выявляемости пороков развития МВПР, ЧЛА и ЖКТ плодов. За период наблюдения выявляемость пороков развития дыхательной системы, МВС и хромосомной патологии плодов оставалась низкой. В течение всего исследуемого времени регистрировались нулевые частоты выявляемости пороков развития сердечно - сосудистой и половой системы плодов.

Вышеуказанный анализ выявляемости врожденных пороков развития плодов, в целом, показал низкий уровень УЗИ диагностики и отсутствие в динамике тенденции к повышению. Результаты нашего исследования согласуются с данными Е.О. Гостевой [61], которая отмечает низкую выявляемость пороков развития плодов (25,2 %). Однако, нами установлена эффективность УЗ диагностики пороков развития ЦНС, КМС и лимфатической системы плодов. Полученные результаты, согласуются с данными исследователей, установившие эффективность УЗИ в диагностике пороков развития центральной нервной системы [198, 222]. Проведенный анализ пренатальной УЗИ диагностики пороков развития плодов свидетельствует об эффективности данного метода в выявлении грубых пороков развития, как пороки развития ЦНС, лимфатической системы и МВПР. В то же время, отсутствие положительной динамики выявляемости пороков развития плодов у женщин в течение исследуемого периода еще раз указывает на низкую квалификацию врачей ультразвуковой диагностики.

Анализ срока диагностики врожденных пороков развития плодов у женщин методом УЗИ показал, что чаще пороки развития выявляются в поздних сроках беременности: 30-32 недель (35,1%) и 33-36 недель (28,9%).

Реже выявлены в сроках 20-22 недель (17,5%) и 23-29 (12,5%). Низкий процент выявления пороков развития плодов у женщин (6,0%) в ранних сроках гестации (до 12 недель).

Изучение выявляемости пороков развития по системам органов плодов установил высокую частоту выявляемости в сроке 23-29 недель пороков развития органов пищеварения, дыхательной и лимфатической системы (по 50,0%). Следующее место по выявляемости заняли МВПР (41,2%) и пороки развития мочевыделительной системы плодов (41,7%). Далее пороки развития ЦНС (39,4%) и ЧЛА (38,5%) плодов.

В связи с поздней выявляемостью врожденных пороков развития плодов представлял особый интерес исход беременности у женщин. Результаты анализа представлены в табл. 3.41. Как видно из таблицы, у женщин пренатально выявленными врожденными пороками развития плодов в 71,0% случаях беременность была прервана. В том числе, были прерваны путем медикаментозного аборта в 23,5% и индукции родов в 47,5% случаев. В 28,9% случаях беременность у женщин завершились родами, в том числе преждевременными (24,2%) и срочными (4,7%). Наиболее частыми показаниями для прерывания беременности женщин явились пороки развития лимфатической (95,3%), костно-мышечной (78,8%), центральной нервной (72,7%), и мочевыделительной системы (63,7%), а также множественные пороки развития (64,7%) и хромосомная патология (80,0%) плодов. Низкий процент прерывания беременности у женщин при пороках развития ЖКТ плода (16,7%). Медикаментозным абортom прерваны беременность у женщин в сроках от 13 до 21 недель. При этом, чаще прерывания беременности произведены у женщин при пороках развития лимфатической системы (43,0%) и ЦНС (28,3%) плодов. В 22-31 недель, т.е. в поздних сроках, прерывания беременности было проведено путем индукции родов. При этом наиболее чаще индукция родов проведена у женщин при следующих пороках развития плодов: МВПР (85,3%), пороки развития ЦНС (68,5%), ЖКТ (66,7%), КМС (62,7%) и МВС (54,6%).

Таблица 3.41 - Исход беременности пренатально диагностированных ВПРП

ВПР систем органов	Медикаментоз ный аборт		Роды							
			очень ранние		ранние		преждевременные		срочные	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
МВПР	7	10,3	20	29,4	17	25,0	21	30,9	3	4,4
ЦНС	46	28,3	31	19,1	41	25,3	39	24,1	5	3,1
КМС	5	26,3	3	15,6	6	31,5	3	15,6	2	10,5
ЧЛА			1	25,0	1	25,0	2	50,0		
ЖКТ			1	16,7			3	50,0	2	33,3
МВС	3	27,3	2	18,2	2	18,2	2	18,2	2	18,2
Дыхательная система					1	100,0				
Лимфатическая система	9	43,0	7	33,3	4	19,0	1	4,7		
Хромосомная патология			1	20,0	3	60,0	1	20,0		
Всего	70	23,5	66	22,2	75	25,3	72	24,2	14	4,7

Доносили беременность и родоразрешились в срок женщины с пороками развития органов пищеварения (33,3%), МВС (18,2%) и КМС (10,5%) плодов.

Проведенный анализ динамики сроков прерывания беременности у женщин с пренатально диагностированными врожденными пороками развития плодов показал положительную тенденцию (табл. 3.42). Сроки прерывания в малых сроках гестации имели тенденцию роста. Так, при пренатально выявленных врожденных пороках развития плодов прерывание беременности у женщин в малых сроках, т.е. в 13-21 недель, выросло в 6 раз: от 2,85% в 2007 г. до 17,1% в 2014 г. Индукция родов в сроках 22-31 недель беременности выросла в 1,8 раз: от 5,0 % в 2007 г. до 9,2% в 2014 г. В то же время, частота прерывания беременности в поздних сроках (32-36 недель) снизилась почти в 2,2 раза, от 12,5% до 5,5%.

Таблица 3.42 - Динамика срока прерывания беременности у женщин с ВПРП

Годы	сроки прерывания					
	13-21 недель		22-31 недель		32-36 недель	
	п	%	п	%	п	%
2007	2	2,85	7	5,0	9	12,5
2008	7	10,0	13	9,2	16	22,2
2009	6	8,57	19	13,5	5	6,9
2010	9	12,85	26	18,4	15	20,8
2011	10	14,28	23	16,3	8	11,1
2012	11	15,7	18	12,76	7	9,7
2013	13	18,57	22	15,6	8	11,1
2014	12	17,1	13	9,2	4	5,5
Всего	70	23,5	141	47,5	72	24,2

Вышеизложенное свидетельствует, что ранняя пренатальная диагностика врожденных пороков развития плода ведет к их элиминации в ранних сроках гестации.

Особый интерес вызывал сравнительный анализ пренатально выявленных и постнатально верифицированных врожденных пороков развития плодов и новорожденных методом патологоанатомического исследования. Результаты оценки совпадения диагнозов представлены в табл. 3.43.

Таблица 3.43 - Оценка совпадений диагнозов

ВПР системы органов	Выявлены ВПР на УЗИ	Наличие ВПР по вскрытию		Отсутствие ВПР по вскрытию		Не вскрыто	
		п	%	п	%	п	%
МВПР	63	53	84,1	5	7,9	5	7,9
ЦНС	149	139	93,3	8	5,4	2	1,3
КМС	16	14	87,5	2	12,5		
ЖКТ	6	6	100,0	0	,0		
МВС	6	6	100,0	0	,0		
Лимфатическая система	15	14	93,3	1	6,7		
Дыхательная система	2	2	100,0	0	,0		
Всего	257	234	91,0	16	6,2	7	2,7

При этом установлен высокий процент совпадения пренатально выявленных ультразвуковым исследованием врожденных пороков развития у плодов и новорожденных с патологоанатомическим диагнозом (91,0%). Высокий процент совпадения диагнозов наблюдался при пороках развития ЖКТ (100%), МВС (100%), дыхательной системы (100,0%), лимфатической системы (93,3%), ЦНС (93,3%), МВПР (88,3%) и КМС (87,5%). В 6,2% случаях врожденные пороки развития не были подтверждены при патологоанатомическом исследовании. Отсутствие совпадения диагнозов выявлены при пороках развития КМС в 12,5%, МВПР в 8,3%, лимфатической системы в 6,7% и ЦНС в 5,4% случаях. В 2,7% случаях не было проведено патологоанатомическое исследование плодов и новорожденных.

Таким образом, наше исследование установило, что ранняя пренатальная диагностика врожденных пороков развития плода ведет к их элиминации в ранних сроках гестации, и тем самым обуславливает снижение частоты рождения детей с врожденными пороками развития.

Полученные результаты указывают на высокую информативность УЗ диагностики в пренатальной синдромологии пороков развития и является эффективным методом вторичной профилактики врожденных пороков развития.

### **3.3.3. Диагностическая роль биохимических маркеров при дефекте заращения нервной трубки плода**

Комплексное обследование беременных женщин с использованием УЗ технологий в сочетании с биохимическим скринингом повышает точность диагностики ВПР ЦНС плода на ранних сроках беременности, позволяет составлять группы риска женщин по контролю развития этих аномалий плода и снижать перинатальные потери. Большинство врожденных патологий нервной трубки плода являются неблагоприятными в отношении прогноза жизни ребенка, в связи с чем, невозможно переоценить значение биохимического скрининга дефекта нервной трубки и улучшения ее качества.

В настоящем исследовании в рамках биохимического исследования изучены содержания сывороточных маркеров - АФП, ХГЧ и  $E_3$  в крови женщин с дефектом заращения нервной трубки плода и контрольной группы, без патологического отклонения в развитии плода. Исследование проведено во втором триместре беременности женщин (что было обусловлено поздней обращаемостью беременных женщин с дефектом нервной трубки плода). Уровни содержания АФП,  $\beta$  - ХГЧ и  $E_3$  были распределены по неделям беременности в используемом диапазоне сроков гестации. Далее, после их логарифмической трансформации, установлены параметры значений АФП,  $\beta$  - ХГЧ и  $E_3$  в МоМ (табл. 3.44). Как видно из таблицы, наибольшие патологические отклонения

уровня биохимических маркеров наблюдается у женщин при дефекте заращения нервной трубки плода. Среднее значение содержания АФП в сыворотке крови исследуемых беременных женщин с дефектом заращения нервной трубки плода.

Таблица 3.44 - Содержание сывороточных маркеров у женщин с дефектом заращения нервной трубки плодов в различные сроки беременности

Сроки беременности (недель)	Показатели					
	АФП		$\beta$ -ХГЧ		E <sub>3</sub>	
	ОГ (МоМ)	КГ (МоМ)	ОГ (МоМ)	КГ (МоМ)	ОГ (МоМ)	КГ (МоМ)
14	2.6	2.7	0.3	0.1	7.0	2.2
14	3.2	2.0	0.4	2.5	9.4	2.9
15	3.9	2.6	0.7	1.6	5.3	2.2
15	9.2	0.8	0.8	2.6	5.6	0.6
15	4.7	1.2	1.8	5.4	3.7	2.0
16	7.5	1.3	1.6	0.9	3.7	1.2
16	6.8	0.8	1.6	4.9	2.5	0.4
16	2.7	1.2	2.9	5.4	5.3	2.0
16	6.2	1.4	1.6	1.4	1.2	2.3
16	3.2	0.7	2.6	4.1	4.4	0.9
16	3.0	1.4	1.7	2.3	0.9	2.5
17	7.7		1.0		0.8	
18	4.5		0.6		1.1	
18	5.9		2.3		4.3	
18	6.2		2.0		1.1	
18	8.0		2.0		2.9	
18	4.2		1.2		2.1	
18	2.9		2.0		3.0	
19	7.4		2.2		1.7	
20	5.0		3.3		1.3	
20	3.7		3.1		0.7	
20	2.6		2.3		1.2	
20	6.2		2.8		1.2	
20	5.0		2.3		1.2	
20	5.3		1.4		1.2	
20	4.1		0.6		1.5	
20	3.0		1.1		0.6	
20	3.7		3.1		0.7	
20	10.0		0.5		2.2	
20	11.3		1.3		0.7	
Среднее значение	5.6	1.5	1.7	2.8	2.6	1.7



(ОГ) составил 5.6 МоМ, что в 2,8 раза выше порогового значения. Максимальный уровень колебания АФП достигал в сроке 20 недель - 11.3 МоМ. В контрольной группе, у обследованных женщин, содержание АФП находился в диапазоне допустимого порогового значения. Среднее содержание АФП составил 1.5 МоМ, что в 3,7 раза меньше, чем у беременных женщин с дефектом зарощения нервной трубки плода.

Среднее значение содержания  $\beta$  - ХГЧ в сыворотке крови беременных с дефектом зарощения нервной трубки плода находился в диапазоне низкого порогового значения – 1.7 МоМ. Максимальный уровень медианы  $\beta$  - ХГЧ у беременных женщин с дефектом зарощения нервной трубки плода зафиксирован в 20 недель – 3.3 МоМ. У женщин контрольной группы среднее значение содержания  $\beta$  - ХГЧ находился в диапазоне допустимого порогового уровня, составляя 2.8 МоМ. В сыворотке крови пациенток обследуемых групп, содержание  $E_3$  не отличался от порогового значения. Среднее значение содержания  $E_3$  для дефекта зарощения нервной трубки находился в диапазоне порогового значения, составляя 2.6 МоМ. Наибольшие отклонения содержания  $E_3$  в крови у беременных женщин с дефектом зарощения нервной трубки плода в сторону повышения наблюдались в сроках 14-15 недель (до 9.4 МоМ). В контрольной группе обследованных женщин нами не выявлено повышение порогового значения содержания  $E_3$ . Среднее значение содержания  $E_3$  составил 1.7 МоМ.

Таким образом, исследование сыворотки крови женщин с дефектом зарощения нервной трубки плода во втором триместре беременности, установило повышение среднего значения АФП в 2,8 раза и снижение порогового значения  $\beta$  – ХГЧ, тогда как среднее значение  $E_3$  находилось в диапазоне допустимого порогового значения.

Статистический анализ показателей сывороточных маркеров беременных женщин исследуемых групп представлен в табл. 3.45. Как видно из таблицы, имелись достоверно значимые различия содержания АФП у беременных

женщин обследуемых групп. Так, наблюдалось в 3,7 раза достоверное повышение уровня АФП у беременных женщин с дефектом зародка нервной трубки плода (Медиана - 4,85 МоМ, нижняя квартиль - 3,2 МоМ, верхняя квартиль - 6,95 МоМ) по сравнению контрольной группы (Медиана - 1,3 МоМ, нижняя квартиль - 0,8 МоМ, верхняя квартиль - 2,6 МоМ),  $p < 0,001$ .

Таблица 3.45 - Показатели сывороточных маркеров

Исследуемые группы				p
Основная группа		Контрольная группа		
Медиана (квартили)	95% ДИ для медианы	Медиана (квартили)	95% ДИ для медианы	
АФП				
4,85 (3,2 – 6,95)	3,7 – 6,2	1,3 (0,8 – 2,0)	0,8 – 2,6	0,000*
$\beta$ – ХГЧ				
1,65 (0,95 - 2,30)	1,2 – 2,2	2,5 (1,4 - 4,9)	0,9 – 5,1	0,088
$E_3$				
1,6 (1,1– 3,85)	1,2 – 3,0	2,0 (0,9 - 2,3)	0,6 – 2,5	0,452

\* - тест Mann – Whitney

Содержание  $\beta$  - ХГЧ в сыворотке крови у беременных женщин с дефектом зародка нервной трубки плода ниже (Медиана - 1,65 МоМ, нижняя квартиль - 0,95 МоМ, верхняя квартиль - 2,30 МоМ) сравнительно контрольной группы (Медиана - 2,5 МоМ, нижняя квартиль - 1,4 МоМ, верхняя квартиль - 4,9 МоМ). Но, достоверность разницы показателей не установлено,  $p > 0,05$ .

Изучение содержания  $E_3$  в сыворотке крови у беременных женщин исследуемых групп не установил достоверную разницу. Так, значение медианы  $E_3$  в сыворотке крови у беременных женщин основной группы составил 1,6 МоМ (нижняя квартиль – 1,1 МоМ, верхняя квартиль – 3,85 МоМ). А, у беременных женщин контрольной группы значение медианы  $E_3$  составил 2,0 МоМ (нижняя квартиль - 0,9 МоМ, верхняя квартиль - 2,3 МоМ),  $p > 0,05$ .

Чувствительность исследования биохимического скрининга составила 47,7% со специфичностью 94,6%. Диагностическая точность теста равна 49,1%.

Прогностическая ценность положительного результата составила 73,7% с прогностической ценностью отрицательного результата 24,5%.

Проведенный статистический анализ установил высокие доказательные характеристики биохимического скрининга женщин с целью оценки риска развития дефекта нервной трубки у плода, как высокий процент специфичности и низкий процент прогностической ценности отрицательного результата.

По завершении беременности (медицинские прерывания, роды) у всех плодов и новорожденных основной группы визуально подтверждены дефекты зарощения нервной трубки.

Из результатов, полученных в настоящей работе следует, что исследование сыворотки крови женщин на биохимические маркеры во втором триместре беременности имеет высокую доказательную характеристику в прогнозировании дефекта зарощения нервной трубки плода. Оценка полученных данных позволяет констатировать существенное значение комбинированного исследования: УЗ диагностики с определением уровня биохимических маркеров в сыворотке крови женщин во 2-м триместре беременности для выявления группы риска по формированию дефекта зарощения нервной трубки плода, что согласуется с данными литературы [198, 233].

Наше исследование позволило определить значения медиан биохимических маркеров дефекта зарощения нервной трубки плода. В сыворотке крови беременных женщин были установлены достоверно высокие значения медианы альфа-фетопротеина и снижение в- хорионического гонадотропина при допустимом пороговом значении неконъюгированного эстриола. Представленные результаты исследования свидетельствуют о прогностической ценности биохимического исследования женщин во втором триместре беременности с целью формирования группы риска по дефекту зарощения нервной трубки плода для проведения инвазивных методов диагностики.

## Резюме

Анализируя вышеизложенное, следует констатировать, что рост частоты рождения детей с врожденными пороками развития в Республике обусловлен отсутствием существенного роста профилактики врожденных пороков развития плодов. Медицинскими факторами риска формирования врожденных пороков развития у плодов установлены отсутствие и поздняя профилактика препаратами фолиевой кислоты беременных женщин. Случаи отсутствия прегравидарной подготовки препаратами фолиевой кислоты в 5,8 раза чаще встречались среди беременных женщин с врожденными пороками развития плодов и новорожденных. Следует отметить статистически значимое влияние отсутствия приема фолиевой кислоты беременных женщин (ОШ=15,16, 95% ДИ: 7,5-31,31) на формирование ВПР у плодов. В то же время, благоприятным фактором в предупреждении формирования ВПР плодов явился прием женщинами препаратов, содержащих фолиевую кислоту (ОШ=0,49, 95% ДИ: 0,27-0,88) и витаминпрофилактика в ранних сроках гестации (ОШ=0,16, 95% ДИ: 0,11-0,22).

Сравнительный анализ частоты приема фолиевой кислоты женщинами и динамики ВПР установил положительную направленность. Так, в 2007г. при 100,0% приеме женщинами фолиевой кислоты наблюдалась низкая частота ВПР плодов и новорожденных (5,7%), и к концу (2014г.) при повышении частоты женщин, принимавших фолиевую кислоту до 80,0%, наблюдалось снижение частоты ВПР плодов и новорожденных до 8,6%. Проведенный анализ подтверждает мировой опыт, как прием фолиевой кислоты снижает риск развития врожденных пороков.

Вышеуказанное согласуется с данными исследований последних лет о развитии врожденных патологий у плода при снижении концентрации фолиевой кислоты в сыворотке крови беременных женщин. Данное явление, сопровождающееся повышенной выработкой гомоцистеина, оказывает токсическое воздействие на эмбрион [73, 91]. Недостаток фолиевой кислоты,

метаболиты которой действуют как коферменты в процессах биосинтеза аминокислот, ДНК и РНК, приводит к развитию гипергомоцистеинемии и нарушению митотической активности клеток в критических стадиях эмбриогенеза, что способствует развитию пороков у плода.

Анализ пренатальной диагностики указывает на то, что в современных условиях УЗИ обладает высокой степенью выявляемости врожденных пороков развития у плода. Об этом свидетельствует высокая сила связи коэффициента корреляции,  $r$ ху равный 0,77, характеризующая высокую степень выявляемости врожденных пороков развития плода. По данным нашего исследования охват беременных женщин УЗИ составил 81,2%. При этом пренатальная УЗ-диагностика врожденных пороков развития плодов у женщин оставался низким (47,2%). Значимых изменений в динамике уровня пренатальной диагностики пороков развития плодов не наблюдался. Сравнительный анализ динамики показателей пренатальной диагностики выявил различие тенденций: с одной стороны, снижение уровня УЗИ диагностики ВПР плодов, и с другой - рост частоты не диагностированных врожденных пороков развития плодов у женщин. Приведенные данные указывают на низкий уровень пренатальной диагностики ВПР плодов у женщин и отсутствие положительной тенденции в динамике. Указанное свидетельствует о низком уровне квалификации врачей функционалистов. Пренатальная УЗ-диагностика была эффективна в выявлении пороков развития лимфатической системы, множественных пороков и пороков развития нервной трубки, т.е. при грубых пороках развития плодов. Зафиксирован низкий уровень УЗ-диагностики ЧЛА и пороков развития дыхательной системы. Не диагностированными остаются пороки развития сердечно - сосудистой и половой системы.

Обращает внимание низкий уровень УЗ диагностики пороков развития плода в ранних сроках гестации (1,8% случаев). Высокий процент поздней диагностики пороков развития плода у женщин. Так, в сроке выше 20 недель врожденные пороки развития плода диагностированы у 60,0% женщин. У более треть женщин (38,2%) пороки развития детей диагностированы в раннем

неонатальном периоде. Следует отметить, что такие грубые пороки развития, как пороки МВПР, ЦНС, органов пищеварения, дыхательной, лимфатической системы и ЧЛА диагностированы также поздно. Поздняя диагностика и/или не диагностированные врожденные пороки развития (на примере сердечно - сосудистой системы) методом УЗИ были обусловлены, как поздней обращаемостью беременных женщин для постановки на учет, так и низким уровнем квалификации врачей функционалистов, а также не совершенствованием пренатального скрининга на сегодняшний день. По данным исследователей [177] в структуре врожденных пороков развития у детей распространенность ВПСС составляет от 15,1% до 31,0%, а по данным Европейского регистра 15,4 - 45,8% [256]. У женщин, пренатально выявленными врожденными пороками развития плодов в большинстве случаев беременность была прервана путем медицинского аборта и индукции родов. Чаще беременность прерваны при пороках развития не совместимых жизнью, как пороки развития лимфатической системы, костно-мышечной системы, нервной трубки, мочевыделительной системы, множественных пороках развития и хромосомной патологии. Проведенный анализ сроков прерывания беременности за исследуемый период, пренатально диагностированных врожденных пороков развития плодов, показал положительную тенденцию. Прерывания в малых сроках гестации имели тенденцию роста. Обращает внимание снижение прерывания в больших сроках беременности почти в 2,2 раза. У одной трети женщин беременность завершилась родами, в том числе преждевременными и срочными.

Таким образом, нами установлено, что ранняя пренатальная диагностика врожденных пороков развития ведет к элиминации плодов на ранних сроках беременности. Следовательно, ранняя пренатальная диагностика ВПР с элиминацией плодов предполагает снижение генетического груза. В нашем исследовании, мы не установили применения врачами в антенатальном периоде наблюдения метода эхокардиографии плода, исследований на аппарате 4Д УЗИ. Однако, следует отметить, что эти методики еще не нашли широкое внедрение

в практическом здравоохранении нашей Республики по причине финансовой необеспеченностью.

Сравнительный анализ пренатальной эхографии с данными постнатальной верификации (патологоанатомического исследования) врожденных пороков развития плодов и новорожденных выявил высокий процент совпадения (91,0%). Высокий процент совпадения диагнозов наблюдалось при пороках развития ЖКТ, МВС, лимфатической системы, ЦНС, МВПР и КМС. Однако, в некоторых случаях не установлены совпадения диагнозов. Низкий процент несовпадения диагнозов наблюдались при пороках развития КМС, МВПР, лимфатической системы и дефектов нервной трубки.

Наше исследование свидетельствует, что ультразвуковая эхография плода в пренатальной синдромологии является эффективным, а исходя из этого - верифицирующим методом пренатальной диагностики. Наши данные совпадают с исследованием, установившее совпадение пренатальной эхографической диагностики врожденных пороков развития плодов с результатом патологоанатомического исследования [14].

Эффективность биохимического скрининга может повышаться как за счет увеличения количества используемых материалов, так и за счет снижения ложноположительных результатов путем использования комбинации различных маркеров в 1 и 2-м триместрах. Во втором триместре использование маркерных белков сыворотки крови беременных обеспечивает формирование группы женщин высокого риска по рождению детей с дефектом нервной трубки. По данным Э.К. Айламазян и В.С. Баранова для дефекта нервной трубки чувствительность биохимического скрининга достигает до 98% [165]. Оптимальным сроком для выявления дефекта нервной трубки плода авторами предложено проведение биохимического скрининга женщин в сроке 15-18 недель.

Результаты настоящего исследования позволили определить значения медиан биохимических маркеров для дефекта зарощения нервной трубки плода во втором триместре беременности. При наличии у плода дефекта нервной

трубки в сыворотке крови беременных женщин определены достоверно высокие значения медианы альфа-фетопротеина и снижение b-ХГЧ при допустимом пороговом значении неконъюгированного эстриола. Как известно, при физиологическом течении беременности наблюдается максимальное повышение уровня b-ХГЧ на 10-11-й неделе, а затем постепенно снижение. Установлена доказательная характеристика биохимического скрининга маркеров дефекта нервной трубки плода в сроке 14-20 недель. Прогностическая ценность отрицательного результата составила 24,5%, специфичность - 94,6%. Представленные результаты исследования свидетельствуют о прогностической ценности биохимического скрининга женщин во втором триместре беременности с целью формирования группы риска по дефекту зародка нервной трубки у плода.

Исходя из результатов исследования, в условиях высокого уровня поздней обращаемости беременных женщин в республике, для эффективности пренатального скрининга предлагаем комбинированный скрининг УЗИ с определением биохимических маркеров и в сроке 14-20 недель беременности. Широкое использование комбинированного скрининга беременных женщин на сывороточные маркеры позволит повысить эффективность пренатальной диагностики дефекта нервной трубки плода. Мы полагаем, что проведение биохимического скрининга во 2-м триместре является одним из факторов снижения младенческой смертности в республике.

### **3.4. Оценка значимости факторов риска формирования врожденных пороков развития плода у женщин и их ранжирование**

Для установления причинно-следственных связей между факторами риска и вероятностью возникновения врожденной патологии нами использован метод нормирования интенсивных показателей с расчетом показателей относительного риска. В качестве потенциальных факторов риска врожденной патологии использованы данные анамнеза и клинико-лабораторных исследований 629 женщин с ВПР плодов и новорожденных и 206 женщин без



патологического развития плодов и новорожденных. Изучены 60 потенциальных факторов риска: 51 медико-социальных, 4 сезонных и 5 показателей техногенной нагрузки. В результате проведенного исследования нами были определены перечень факторов, имеющих статистически значимую связь с риском возникновения врожденных пороков развития плода. На основе полученных данных разработана таблица для оценки факторов риска врожденных пороков развития плодов и новорожденных у женщин (табл. 3.46). Согласно оценочной таблице, степень риска вероятности возникновения врожденных пороков развития плода у женщин определяется следующими факторами (в порядке убывания ценности отношения шансов): ОРВИ с лихорадкой (ОШ=20,0, 95% ДИ: 2,75 – 45,7), отсутствие профилактики фолиевой кислотой (ОШ=15,16, 95% ДИ: 7,35 – 31,31), осложнение беременности многоводие (ОШ=14,2, 95% ДИ: 4,45 – 45,18), инфицированность краснухой (ОШ=10,57, 95% ДИ: 2,96 – 37,78), заболевание женщины анемией до беременности (ОШ=4,75, 95% ДИ: 2,51 – 8,99), наличие уреплазмы (ОШ=4,33, 95% ДИ: 1,54 – 12,21), проживание в сельской местности (ОШ=4,11, 95% ДИ: 2,94 – 5,75), поздний прием фолиевой кислоты (ОШ=3,35, 95% ДИ: 2,29 – 4,88), заболевание женщины во время беременности анемией (ОШ=2,92, 95% ДИ: 1,99 – 4,28), осложненное течение настоящей беременности (ОШ=1,58, 95% ДИ: 1,52 – 2,18): маловодие (ОШ=3,25, 95% ДИ: 1,38 – 7,67) и преэклампсия (ОШ=3,15, 95% ДИ: 1,11 – 8,96), рабочая профессия (ОШ=1,98, 95% ДИ: 1,27 – 3,10), зачатия в зимний (ОШ=1,81, 95% ДИ: 1,22 – 2,68) и летний (ОШ=1,48, 95% ДИ: 0,99 – 2,20) периоды, возраст 35 лет и старше (ОШ=1,59, 95% ДИ: 1,01 – 2,71), а также заболевание женщины во время беременности ОРВИ без лихорадки (ОШ=1,44, 95% ДИ: 1,01 – 2,07). Следует отметить, что вышеуказанные осложнения беременности у женщин, как маловодие, многоводие и преэклампсия, исключены из перечня факторов риска, в связи их развитием после формирования пороков у плода. Исключены из факторов риска и краснуха, в связи отсутствием наличия серопозитивных иммуноглобулинов (IgM) к вирусу, указывающих об активности заболевания.

Таблица 3.46 - Оценочная таблица факторов риска ВПР плода

п	Факторы риска	ОШ	95% ДИ	р
<b>1.</b>	<b><i>Социально-биологические:</i></b>			
	Возраст:			
1.	до 20 лет	1,67	0,97 – 2,86	0,06
2.	21-34 лет	0,67	0,46 – 0,99	0,04*
3.	35 лет и старше	1,59	1,01 – 2,71	0,05*
	Паритет родов:			
4.	первые роды	1,26	0,90 – 1,76	0,17
5.	повторные роды	0,76	0,56 – 1,05	0,09
6.	многородящие	1,13	0,71 – 1,80	0,58
<b>2.</b>	<b><i>Социально-гигиенические:</i></b>			
	Жительница			
7.	города	0,24	0,17 – 0,35	0,01*
8.	сельской местности	4,11	2,94 – 5,75	0,05*
	Образование			
9.	высшее	0,35	0,17 – 0,70	0,04*
10.	среднее	0,95	0,68 – 1,33	0,321
11.	средне – техническое	0,40	0,36 – 0,44	0,000***
	Профессия			
12.	домохозяйка	1,28	0,93 – 1,76	0,116
13.	рабочая	1,98	1,27 – 3,10	0,003**
14.	служащая	0,15	0,13 – 0,18	0,02*
15.	студентка	0,04	0,03 – 0,16	0,01*
<b>3.</b>	<b><i>Медицинские:</i></b>			
	Прием фолиевой кислоты			
16.	отсутствие приема	15,16	7,35 – 31,31	0,000***
17.	поздний прием	3,35	2,29 – 4,88	0,000***
18.	ранний прием	0,02	0,01–0,03	0,000***
	Экстрагенитальные заболевания	2,07	1,45 – 2,95	0,000***
19.	Б. крови - Анемия	4,75	2,51 – 8,99	0,000***
20.	Б. ССС	0,64	0,32 – 1,27	0,199
21.	Б. МВС	1,23	0,74 – 1,24	0,428
22.	Б. зрения	0,93	0,36 – 2,38	0,873
23.	Неспецифические хронические болезни	0,65	0,05 – 7,23	0,727
24.	Б. эндокринной системы	0,90	0,28 – 2,85	0,856
25.	Аллергические болезни	0,49	0,08 – 2,95	0,425
26.	Б. органов дыхания	1,38	0,56 – 3,41	0,484

27.	Б. ЖКТ	1,13	0,48 – 2,66	0,783
	Гинекологические заболевания:	1,0	0,70 – 1,42	0,928
28.	ВЗОМТ	0,68	0,41 – 1,1	0,120
29.	кольпит	1,33	0,71 – 2,51	0,363
30.	урогенитальные инфекции	0,57	0,16 – 1,96	0,365
31.	эктопия шейки матки	1,31	0,71 – 2,42	0,378
32.	бесплодие	1,23	0,40 – 3,76	0,712
33.	нарушение менструального цикла	1,32	0,37 – 4,71	0,672
34.	доброкачественные заболевания	0,87	0,23 – 3,32	0,840
35.	Акушерский анамнез:			
36.	самопроизвольные выкидыши	1,47	0,88 – 2,46	0,548
37.	замершая беременность	0,53	0,28 -1,24	0,621
38.	мертворождения	0,40	0,10 – 1,52	0,321
39.	ВПР детей в анамнезе	1,14	0,23 – 5,56	0,860
	Заболевания во время беременности	1,45	1,01 – 2,07	0,042*
40.	ОРВИ без лихорадки	1,44	1,01– 2,07	0,042*
41.	ОРВИ с лихорадкой	20,0	2,75 – 45,7	0,000***
42.	анемия	2,92	1,99 – 4,28	0,001***
43.	наличие уреоплазмы	4,33	1,54 – 12,21	0,01**
44.	цитомегаловирус	1,43	0,62 – 3,28	0,396
45.	вирус простого герпеса 1	1,39	0,60 – 3,20	0,442
46.	вирус простого герпеса 2	0,79	0,34 – 1,80	0,574
47.	краснуха	10,57	2,96 – 37,78	0,000***
48.	токсоплазма	1,16	0,21 – 6,30	0,857
	Осложнения беременности:	1,58	1,52 – 2,18	0,004**
49.	ранний токсикоз	1,51	0,74 – 0,35	0,248
50.	преэклампсия	3,15	1,11 – 8,96	0,023*
51.	маловодие	3,25	1,38 – 7,67	0,004**
52.	многоводие	14,2	4,45 – 45,2	0,000***
53.	ФПН	1,72	0,83 – 3,59	0,139
<b>4.</b>	<b>Сезон зачатия:</b>			
54.	зима	1,81	1,22 – 2,68	0,003**
55.	весна	0,76	0,53 – 1,09	0,141
56.	лето	1,48	0,99 – 2,20	0,05*
57.	осень	0,55	0,39 – 0,78	0,01**
<b>5.</b>	<b>Техногенная нагрузка:</b>			
58.	ПНЗ <sub>1</sub>	0,66	0,27 – 1,58	0,871
59.	ПНЗ <sub>2</sub>	1,41	0,61 – 3, 28	0,763
60.	ПНЗ <sub>3</sub>	1,02	0,43 – 2,42	0,435

Примечание: \*- различия статистически значимы,  $p \leq 0,05$

\*\* - различия статистически очень значимы,  $p \leq 0,01$

\*\*\* - различия статистически высоко значимы,  $p \leq 0,001$ .

Нами установлены факторы, предупреждающие вероятность возникновения врожденных пороков развития плода у женщин, в порядке убывания предсказательной ценности предиктора: ранний прием фолиевой кислоты (ОШ=0,02, 95% ДИ: 0,01 – 0,03); студентка (ОШ=0,04, 95% ДИ: 0,03 – 0,16); служащая (ОШ=0,15, 95% ДИ: 0,13 – 0,18); жительница города (ОШ=0,24, 95% ДИ: 0,17 – 0,35); высшее образование (ОШ=0,35, 95% ДИ: 0,17 – 0,70); средне - техническое образование (ОШ=0,40, 95% ДИ: 0,36 – 0,44); сезон зачатия осень (ОШ=0,55, 95% ДИ: 0,39 – 0,78); возраст 21-34 лет (ОШ=0,67, 95% ДИ: 0,46 – 0,99).

Проведено ранжирование факторов риска возникновения ВПР согласно их ранговой значимости. Результаты анализа представлены на табл. 3.47.

Таблица 3.47 - Ранговая значимость факторов риска

Факторы риска	Шанс возникновения ВПР	Ранговая значимость
ОРВИ с лихорадкой в раннем сроке беременности	20	1
отсутствие приема фолиевой кислоты	15,16	1
анемия до беременности	4,75	2
жительница сельской местности	4,11	2
поздний прием фолиевой кислоты	3,35	2
анемия во время беременности	2,92	3
рабочая профессия	1,98	3
зачатие в зимний период	1,81	3
зачатие в летний период	1,48	3
возраст 35 лет и старше	1,69	3

Как видно из таблицы, в ранговой значимости риска развития врожденных пороков 1-е место занимают факторы риска ОРВИ с лихорадкой в раннем сроке беременности и отсутствие приема фолиевой кислоты, т.к. имеют значительно высокие показатели шанса возникновения врожденных пороков развития у плода (5 и выше). Второе место по рангу с высоким показателем отношения шансов (3-5) занимают факторы риска анемия и проживание в сельской местности. Следующее, 3-е ранговое место по шансу возникновения

врожденных пороков развития (1-3) отведено анемии во время беременности, рабочей профессии, зачатие в зимний и летний сезоны и возрасту 35 лет и старше.

Таким образом, наиболее существенными факторами риска развития врожденных пороков плода являются ОРВИ с лихорадкой в раннем сроке беременности и отсутствие профилактики фолиевой кислотой. Следующими значимыми факторами риска, следует назвать заболевание женщины анемией до беременности, проживание в сельской местности и позднюю профилактику фолиевой кислотой. Не менее важными оказались, также факторы риска, как анемия во время беременности, рабочая профессия, зачатия женщин в зимний и летний периоды времени, и ее возраст 35 лет и старше. Следует подчеркнуть, что выявленные факторы риска обладают высоким уровнем доказательности.

### **Резюме**

Несмотря на многочисленные исследования сегодня остаются неизвестными значимость каждого из факторов риска формирования врожденных пороков развития плода.

В настоящем исследовании, из всей совокупности изучаемых факторов риска, в порядке убывания их предсказательной ценности, вероятность формирования врожденных пороков развития плода установлены следующими: ОРВИ с лихорадкой в раннем сроке беременности, отсутствие приема фолиевой кислоты, заболевание женщины анемией до беременности, проживание в сельской местности, поздний прием фолиевой кислоты, анемия во время беременности, рабочая профессия, зачатие в зимний или летний период, возраст женщин 35 лет и старше. Установлена статистически значимая их взаимосвязь. Также, установлены факторы, снижающие вероятность формирования врожденных пороков развития плода у женщин (в порядке убывания предсказательной ценности): ранний прием фолиевой кислоты, студентка, профессия служащая, жительница города, высшее образование, среднее - техническое образование, сезон зачатия осень, возраст 21-34 лет.

## ГЛАВА 4.

### КОНЦЕПЦИЯ ПРОГНОЗА ВЕРОЯТНОСТИ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ ПЛОДА У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН

#### 4.1. Компьютерная система анализа и прогнозирования вероятности возникновения врожденных пороков развития плода у беременных женщин

Вероятность причинно-следственных связей в возникновении врожденных пороков развития определяет концепцию многофакторности. Одним из адекватных методов анализа подобных связей является метод логистической регрессии. Поэтому разработка компьютерной программы, которая позволила бы прогнозировать вероятность возникновения врожденных пороков развития плодов у женщин на этапе антенатального наблюдения, которые применимы в практической работе является актуальной.

В качестве потенциальных предикторов использованы данные анамнеза и клинико-лабораторных исследований, которые входят в стандарт пренатального скрининга. В качестве зависимой переменной применялся показатель «врожденный порок развития», который имеет две градации «есть» и «нет». В качестве независимых переменных выступали множество факторов риска развития врожденных пороков. К факториальным (причинным) показателям отнесены социально-биологические, социально-гигиенические, медицинские (включающие данные наследственного, соматического, гинекологического, акушерского анамнеза, а также результаты УЗИ, ПЦР, ИФА и биохимических исследований), а также техногенные и сезонные характеристики.

У женщин исследуемой группы, с помощью бинарного логистического регрессионного анализа, определены наиболее значимые факторы вероятности

возникновения врожденных пороков развития плодов. В результате анализа парных таблиц сопряженности и линейных моделей были отобраны признаки, которые включены в алгоритм уравнений логистической регрессии в качестве предикторов. Наличие связей между качественными и количественными признаками, статистически значимых, обосновало формирование спектра потенциальных предикторов для уравнений логистической регрессии. Определение силы связи предикторов с формированием ВПР плодов проведен путем расчета критериев хи-квадрат и V -Крамера. В качестве, согласия реального распределения факторов риска по отдельным градациям признака и прогноза на основе уравнения логистической регрессии использовался процент правильной переклассификации, а также величина коэффициента связи Д-Зоммера (Somers'D). Изучение взаимосвязи между одним качественным признаком, выступающим в роли зависимого предиктора и независимых предикторов (подмножество количественных и качественных признаков) проводился пошаговым методом с алгоритмом включения и исключения предикторов. Ранжирование признаков проводился в соответствии с их вкладом в модель. Относительный вклад отдельных предикторов определялся величиной статистики Вальда  $\chi^2$  (Wald Chi-Square) и величиной стандартизованного коэффициента регрессии (Standardized Estimate). Результаты оценки уравнений логистической регрессии представлены набором коэффициентов регрессии (достигнутые уровнями значимости для каждого коэффициента) и также оценкой показателя согласия (Concordant) фактической принадлежности пациента к той или иной из групп, и теоретической принадлежности, полученной по уравнению логит-регрессии. При показателе согласия (Concordant) ближе к 100%, определялись сильнее связи группирующих признаков с количественными признаками, которые вошли в уравнение логистической регрессии. Критический уровень статистической значимости принимался от  $p \leq 0,05$  до  $p \leq 0,001$ .

В результате мультирегрессионного анализа из всей совокупности изучаемых факторов риска возникновения врожденных пороков развития, выявлены независимые связи следующих потенциальных факторов риска (предикторы): жительница села (ОШ=4,11, 95% ДИ: 2,94 – 5,75,  $p \leq 0,05$ ), рабочая профессия

(ОШ=1,98, 95% ДИ: 1,27 – 3,10,  $p<0,05$ ), отсутствие профилактики фолиевой кислотой (ОШ=15,16, 95% ДИ: 7,35-31,31,  $p<0,001$ ) и поздний прием фолиевой кислоты (ОШ=3,35, 95% ДИ: 2,29-4,88,  $p<0,001$ ), заболевание женщины анемией до беременности (ОШ=4,75, 95% ДИ: 2,51 – 8,99,  $p<0,001$ ), заболевание женщины во время беременности ОРВИ с лихорадкой (ОШ=20,0, 95% ДИ: 2,75 – 45,7,  $p<0,001$ ), сезон зачатия в зимний (ОШ=1,81, 95% ДИ: 1,22 – 2,68,  $p<0,01$ ) или летний (ОШ=1,48, 95% ДИ: 0,99 – 2,20,  $p\leq 0,05$ ) периоды.

Для определения меры связанности, вышеуказанных предикторов с вероятностью возникновения ВПР плодов, проведен расчет критериев хи-квадрат, уровней значимости ( $p$ ) и  $V$  Крамера. При этом нами определены 6 предикторов, имеющих силу взаимосвязи. Согласно табл. 4.1, полученная величина  $\chi^2$  варьирует от 3,742 ( $p < 0,05$ ) до 235,076 ( $p < 0,001$ ). Показатели критерия  $V$  Крамера колеблются от 0,067 до 0,648, т.е. от незначительной до сильной силы взаимосвязи. Следовательно, есть основания отвергнуть нулевую гипотезу об отсутствии риска изучаемых факторов в возникновении ВПР плода, и полагать о статистической значимости взаимосвязи.

Результаты оценки взаимосвязи выявленных прогностических предикторов с вероятностью возникновением врожденных пороков развития плода представлены в табл. 4.1.

Таблица 4.1 - Оценка предикторов прогнозирования ВПРП у женщин

п	Предикторы	критерий $\chi^2$	Уровень значимости $p$	критерий $V$ Крамера	Сила взаимосвязи
1	Отсутствие профилактики фолиевой кислотой	235.076	0.000	0,648	сильная
2	поздняя профилактика фолиевой кислотой	59.112	0.000	0,239	средняя
3	анемия до беременности	27.161	0.000	0,180	слабая
4	ОРВИ с лихорадкой в раннем сроке гестации	73.379	0.000	0,144	слабая
5	зачатие зимой	9.039	0.003	0,106	слабая
6	зачатие летом	3.742	0.037	0,067	несущественная



Как видно из таблицы, имеется существенная связь вероятности возникновения врожденных пороков развития плода при отсутствии профилактики фолиевой кислотой. Средняя связь определена с таким предиктором, как поздняя профилактика фолиевой кислотой. Слабая связь установлена с анемией до беременности, заболеванием женщины во время беременности ОРВИ с лихорадкой в раннем сроке гестации и сезоном зачатия в зимний период. Не существенная связь установлена с сезоном зачатия в летний период.

Проведенный анализ показал наличие положительных связей между исследуемыми предикторами беременных женщин и вероятностью возникновения врожденных пороков развития плодов с различной силой взаимосвязи. Возможное влияние указанных предикторов, подтвержденное вышеуказанными критериями на вероятность возникновения ВПР плода, представлено достоверными прямыми связями.

#### **4.2. Разработка прогностической модели вероятности возникновения врожденных пороков развития плода у беременных женщин и оценка ее значимости**

Изучение множества различных вариантов моделей позволило остановиться на следующем варианте, как наилучшем с точки зрения правильности классификации и коэффициента связи D-Зоммера. Метод включения предикторов Forward Conditional.

Основные параметры модели представлены в табл. 4.2. При этом, совпадение факта и расчета по градациям классификационной переменной было обеспечено в 91,1% случаев (Concordant). Коэффициент связи D-Зоммера составил 0.629, что предполагает о существенной (средней) связи изучаемых показателей. Уровень значимости теста составил  $p=0.001$ .

В результате пошагового отбора переменных итоговую значимую модель составили 6 предикторов, которые статистически значимо ( $p \leq 0,001$ ) взаимосвязаны с зависимой переменной (ВПР). Высокие значения модулей

стандартизованных коэффициентов установлены у следующих предикторов: отсутствие и поздняя профилактика фолиевой кислотой, анемия до беременности, заболевание женщины во время беременности ОРВИ с лихорадкой в раннем сроке гестации, сезон зачатия в зимний или летний периоды.

Итогом стало построение уравнения регрессии, куда вошли вышеуказанные предикторы. Используя значения коэффициентов регрессии, соответствующих предикторов, указанные в табл. 4.2 получено следующее регрессионное уравнение (прогностическая модель 4.1):

$$z = - 2,137 + 2,930 \times \text{отсутствие приема фолиевой кислоты (1или0)} + 2,751 \times \text{ОРВИ с лихорадкой в раннем сроке гестации (1или0)} + 1,450 \times \text{анемия до беременности (1или0)} + 0,666 \times \text{поздний прием фолиевой кислоты (1или0)} + 0,721 \times \text{зачатие зимой (1или0)} + 0,650 \times \text{зачатие летом (1или0)} \quad (4.1)$$

Кодировка параметров, входящих в уравнение: 1 – данный признак присутствует, 0 – данный признак отсутствует.

На следующем этапе использована регрессионная функция для вычисления вероятности возникновения ВПР плода, которая представлена следующим образом:

$$p = \frac{1}{1+e^{-z}} \quad (4.2)$$

где  $p$  – вероятность возникновения ВПР плода;  $e$  – основание натурального логарифма ( $e=2,718$ ).

При значении  $p < 0,5$  констатировали вероятность низкого риска и возможности реализации развития врожденных пороков, а при значении  $p \geq 0,5$  делали вывод о вероятности высокого риска развития врожденных пороков у плода.

Таблица 4.2 - Основные характеристики предикторов логистической модели

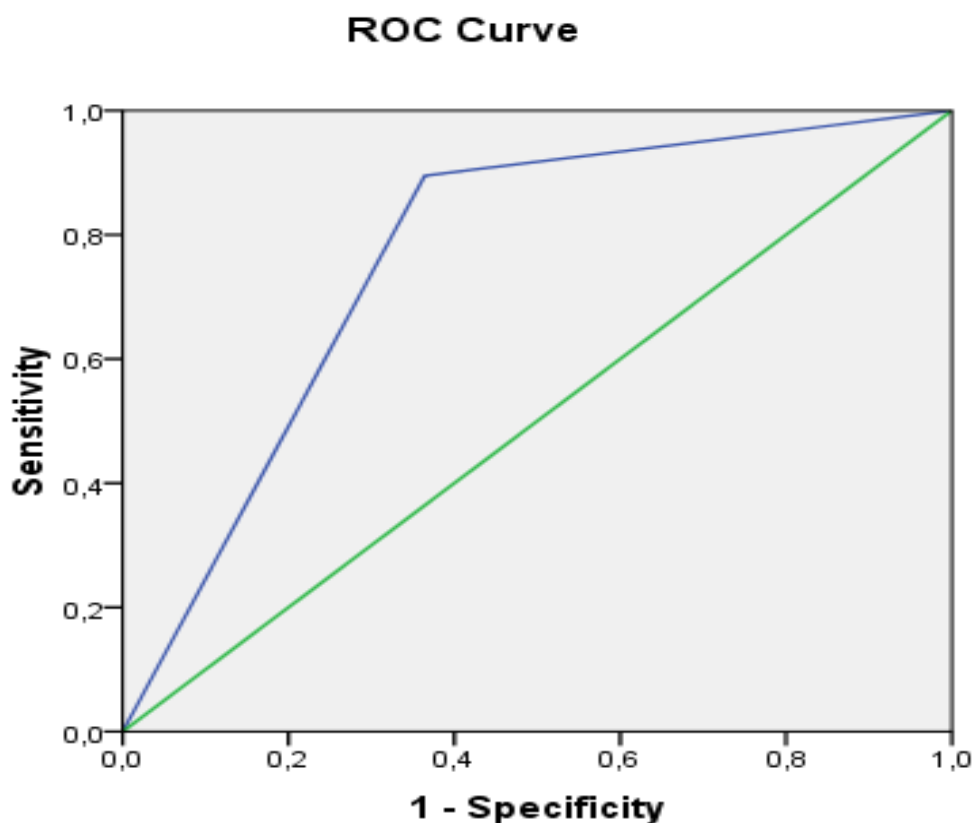
Предикторы	Коэффициент уравнения регрессии	Стандартная ошибка	Статистика Вальда $X^2$	Степень свободы	Уровень значимости (p)	Exp (B)	95% Доверительный интервал для Exp (B)	
Отсутствие приема фолиевой кислоты	2.930	.244	144.409	1	0.000	18.720	11.609	30.186
ОРВИ с лихорадкой в раннем сроке гестации	2.751	1.068	6.628	1	0.000	15.654	11.928	27.080
поздний прием фолиевой кислоты	0.666	.257	6.729	1	0.009	1.946	1.177	3.218
анемия до беременности	1.450	.215	45.599	1	0.000	4.262	2.798	6.491
зачатие зимой	0.721	.260	7.691	1	0.006	2.057	1.236	3.423
зачатие летом	0.650	.266	5.930	1	0.014	1.916	1.138	3.226
Константа	-2.137	.304	49.579	1	0.000	.118		

Наилучшая с точки зрения правильности классификации модели и результаты классификации предсказаний прогностической модели представлены в табл. 4.3.

Таблица 4.3 - Таблица классификации предсказаний ВПР

Исследуемые группы	Всего	Предсказанные				
		наличие ВПР		отсутствие ВПР		процент правильных предсказаний
		п	%	п	%	
Основная	629	563	89,5	66	10,5	89,5
Контрольная	206	75	36,4	131	63,6	63,6
Общая доля	835	638		197		83,1

В итоге нами получена прогностическая модель, имеющая чувствительность равной 89,5%, со специфичностью – 63,6% и прогностической точностью 83,1%. Вероятность ложноотрицательного результата составила 10,5%. Указанное свидетельствует о достаточно хорошей доказательности прогностической модели. По экспертной шкале, по которой можно судить о качестве модели, значение ROC площади равная 0,76 соответствует «хорошему» качеству» (рис. 4.1). Установленная площадь ROC кривой, является подтверждением информативности прогностической модели, и может быть использована в практике врачей. Высокий процент предсказания высокого риска и возможности реализации врожденных пороков развития, а также установление высокого процента прогностической точности позволяют предположить, что модель может прогнозировать возможность реализации врожденных пороков развития и определить необходимость верификации диагноза, более углубленными методами пренатального скрининга (УЗИ, определение биохимических маркеров и медико-генетические исследования).



Diagonal segments are produced by ties.

Рисунок 4.1 - ROC кривая.

Таким образом, согласно результатам логистически-регрессионного анализа, установлены следующие наиболее значимые предикторы вероятности возникновения врожденных пороков развития плодов у женщин: отсутствие приема фолиевой кислоты, анемия до беременности, ОРВИ с лихорадкой в раннем сроке беременности, поздний прием фолиевой кислоты, зачатие в зимний или летний период.

Результаты настоящего исследования свидетельствуют о наличие статистически значимых связей между вышеуказанными предикторами и вероятностью возникновения врожденных пороков развития плодов у женщин.

Полученная нами совокупность предикторов, способствующая индивидуальной вероятности возникновения врожденных пороков развития плодов у женщин, в доступной нам литературе не установлена.

Расчет вероятности возникновения врожденных пороков развития плода у женщин с использованием прогностической модели показаны на примерах наблюдений следующих пациенток:

1. *Пациентка Р.Б., 29 лет*, жительница села, домохозяйка. Беременность 4-я, роды -4е, под антенатальным наблюдением не состояла, соответственно не принимала фолиевую кислоту. Экстрагенитальные заболевания: хроническая анемия. Гинекологическое заболевание: левосторонний сальпингоофорит. Последний mensis – 15.08 (летом). А в октябре, в сроке 6 недель беременности перенесла ОРВИ с повышением температуры тела до 39,7. Впервые в сроке 32 недели беременности на УЗИ выявлен ВПР ЦНС – гидроцефалия и spina bifida плода.

У нее установлены следующие предикторы с соответствующими значениями:

- анемия = 1,450
- отсутствие приема фолиевой кислоты = 2,930
- ОРВИ с лихорадкой в раннем сроке гестации = 2,751
- зачатие летом = 0,650.

Подставив полученные значения переменных в логистическое уравнение 2:  $z = -2,137 + 2,930 + 2,751 + 1,450 + 0,650 = 5,644$  нами рассчитана вероятность возникновения ВПР плода у женщин:  $p = 1,0$ .

Вероятность возникновения ВПР плода  $p > 0,5$ , т.е. высокий риск.

Беременность у данной женщины прервана путем индукции. Родился ребенок женского пола с массой=1957 грамм, по шкале Апгар 1/0 баллов, с признаками ВПР ЦНС - гидроцефалия и spina bifida.

2. *Пациентка А.А., 19 лет*, жительница села, домохозяйка. Беременность 1-я, желанная. Последний mensis - 10.08 (летом). На учете не состояла. Фолиевую кислоту не принимала. Перенесенные экстрагенитальные заболевания отрицает. В сроке 6 недель беременности перенесла ОРВИ с повышением температуры тела до 39,8. В сроке 17 недель беременности впервые прошла УЗИ. При этом выявлен ВПР ЦНС – акрания и грыжа спинного мозга плода.

У беременной установлены следующие предикторы с соответствующими значениями:

- ОРВИ с лихорадкой в раннем сроке гестации = 2,751
- отсутствие приема фолиевой кислоты = 2,930
- зачатие летом = 0,650

Подставив полученные значения переменных в логистическое уравнение 2:  $z = -2,137 + 2,930 + 2,751 + 1,450 + 0,650 = 4,193$  нами рассчитана вероятность возникновения ВПР плода у женщин:  $p = 0,996$ .

Вероятность возникновения ВПР плода  $p > 0,5$ , т.е. высокий риск.

Беременность у данной женщины прервана путем медикаментозного аборта. Родился плод 350,0 грамм с ВПР ЦНС. Патологоанатомическим исследованием подтвержден ВПР ЦНС плода (акrania и грыжа спинного мозга).

3. Пациентка К.Э., 34 лет, жительница города, медицинская сестра. Беременность 5-я, желанная, роды 4-е. Последний mensis - 05.01. (зимой). На учет встала поздно и не принимала фолиевую кислоту. Экстрагенитальные заболевания: анемия. Течение беременности осложнилось многоводием.

У беременной установлены следующие предикторы с соответствующими значениями:

- отсутствие приема фолиевой кислоты = 2,930
- анемия = 1,450
- зачатие зимой = 0,721

Подставив полученные значения переменных в логистическое уравнение 2:  $z = -2,137 + 2,930 + 1,450 + 0 + 0 + 0,721 + 0 = 2,964$  нами рассчитана вероятность возникновения ВПР плода у женщин:  $p = 0,8$ .

Вероятность возникновения ВПР плода  $p > 0,5$ , т.е. высокий риск.

Беременность у данной женщины завершилась в сроке 32 недель рождением недоношенного ребенка мужского пола по шкале Апгар 1/0 баллов, массой 1595 грамм с врожденным пороком развития лимфатической системы.

4. Пациентка Б. Б., 22 лет, жительница города, домохозяйка. Беременность 1-я, желанная. Последний menses - 08.02 (зимой). На учете состояла и принимала с 4-х недель беременности фолиевую кислоту и йодомарин. Экстрагенитальные заболевания: диффузное увеличение щитовидной железы 1-степени, хронический пиелонефрит. Течение беременности осложнилось обострением хронического пиелонефрита, анемией (Hb=89 г/л).

У беременной установлены следующие предиктор с соответствующим значением:

-зачатие зимой = 0,721

Подставив полученные значения переменных в логистическое уравнение 2:  $z = -2,137+0+0+0+0,721+0 = -1,416$  нами рассчитана вероятность возникновения ВПР плода у женщин:  $p = 0,2$ .

Вероятность возникновения ВПР плода  $p < 0,5$ , т.е. низкий риск.

Беременность у данной женщины завершилась в сроке 41 недель рождением доношенного ребенка женского пола по шкале Апгар 7/8 баллов, массой 3516 гр., без признаков врожденного порока развития.

Таким образом, мультирегрессионный анализ позволил выявить совокупность предикторов, способствующих возникновению врожденных пороков развития плодов у женщин. Таковыми оказались отсутствие профилактики фолиевой кислотой, анемия до беременности, ОРВИ с лихорадкой в раннем сроке беременности, поздний прием фолиевой кислоты, зачатие в зимний или летний период. Связь, возникновения врожденных пороков развития плода с вышеуказанными предикторами, подтверждены высокими статистическими характеристиками. Разработанная прогностическая модель позволяет прогнозировать вероятность возникновения врожденных пороков развития плодов у женщин в раннем антенатальном периоде.

## **Резюме**

В настоящем исследовании на основании логистически-регрессионного анализа установлены значимые предикторы возникновения врожденных



пороков развития плода у женщин. Вероятность возникновения врожденных пороков развития плода у женщин определяется совокупностью следующих предикторов (по степени убывания предсказательной ценности): отсутствие профилактики фолиевой кислотой, ОРВИ с лихорадкой в раннем сроке беременности, анемия до беременности, зачатие в зимний или летний период, поздний прием фолиевой кислоты. При выявлении женщин «высокого» риска их следует считать отличающимися для данной популяции. Такие женщины нуждаются в дополнительном антенатальном обследовании.

Разработанная прогностическая модель, для определения индивидуальной вероятности возникновения врожденных пороков развития плодов у женщин, характеризуется высокой доказательностью и прогностической значимостью, позволяет выделить группу риска женщин и прогнозировать вероятность возникновения врожденных пороков развития плодов у женщин в раннем антенатальном периоде.

Представленные доказательные характеристики модели позволяет рекомендовать ее при разработке (региональных) профилактических мер у беременных женщин группы высокого риска по возникновению врожденных пороков развития плодов.

## ГЛАВА 5.

### ПРОГРАММА ПРОФИЛАКТИКИ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ ПЛОДОВ И НОВОРОЖДЕННЫХ У ЖЕНЩИН КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ

#### Разработка программы профилактики врожденных пороков развития плодов и новорожденных у женщин

В условиях высокого показателя младенческой смертности и заболеваемости в Кыргызской Республике, в том числе и по причине ВПР детей, возникла необходимость разработки программы по профилактике врожденных пороков развития плодов и новорожденных у женщин на всех уровнях организаций медицинской помощи.

На основании собственного исследования и полученных данных разработана программа по профилактике врожденных пороков развития, включающая цель, задачи, алгоритм профилактики (рис. 5.1), прогностический и организационно-функциональную модели преемственности и взаимодействий всех уровней организации медицинской помощи (рис. 5.2).

**Целью** программы является оптимизация прогнозирования, профилактики, методов диагностики и лечения врожденных пороков развития плодов и новорожденных у женщин в современных условиях Кыргызской Республики.

#### **Задачи:**

1. Мониторинг частоты и распространенности ВПР в стране.
2. Координация реестра врожденных пороков развития с дополнениями и корректировками, обоснованных на научных исследованиях.
3. Контроль за государственными программами массовой профилактики врожденных пороков развития детей.
4. Обеспечить женщин детородного возраста иммунизацией от краснухи.

5. Обеспечить гарантированные государством антенатальные услуги беременным женщинам с ВПР на всех уровнях ОЗ МЗ КР.

6. Развивать кадровую и материально-техническую базу организаций здравоохранения, оказывающих перинатальную услугу женщинам.

7. Обеспечить перинатальные центры медико-генетическими отделениями с лабораториями цитогенетической и/или молекулярно-генетической диагностики врожденных пороков развития и наследственных заболеваний.

8. Обеспечить разработку и внедрение клинических протоколов по профилактике и прогнозированию врожденных пороков развития плодов и новорожденных у женщин Кыргызской Республики, согласно разработанным алгоритму профилактики, прогностической и организационно-функциональной моделям преемственности и взаимодействий всех уровней организаций здравоохранения.

9. Обеспечить информирование населения по профилактике врожденных пороков развития детей у женщин и укреплению репродуктивного здоровья населения через средства массовой информации.

**Ожидаемые результаты:**

- снижение репродуктивных потерь женщин от врожденных пороков развития плодов
- снижение неонатальной и младенческой смертности от врожденных пороков развития
- сокращение заболеваемости новорожденных врожденными пороками развития
- снижение показателя инвалидности детей с данной патологией
- повышение охвата беременных женщин из группы высокого риска формирования врожденных пороков развития плодов пренатальным скринингом.

### **Мониторинг и оценка:**

1. Мониторинг данной программы будет проводиться систематически и непрерывно на протяжении всего периода внедрения и включать сбор, обработку и анализ, корректировки запланированных мероприятий. Контроль будет осуществляться на основе показателей (частота, структура, динамика и распространенность ВПР), что позволит отслеживать и оценивать динамику выполнения главных задач, предусмотренных программой.

2. Показатели процесса будут отражать реализацию мероприятий, указанных в организационно-функциональной модели преемственности и взаимодействий всех уровней организаций здравоохранения по внедрению данной программы. Мониторинг выполнения конкретных задач и проводимых мероприятий будет осуществляться на основе показателей результатов, а показатели воздействия будут использованы для оценки изменений в состоянии здоровья детей.

3. Оценка реализации программы будет осуществляться на протяжении всего периода внедрения и включать анализ и итоговый доклад по оценке программы.

4. Для обеспечения прозрачности процесса внедрения настоящей программы годовые отчеты и итоговый доклад по оценке Программы будут опубликованы в средствах научной и массовой информации.

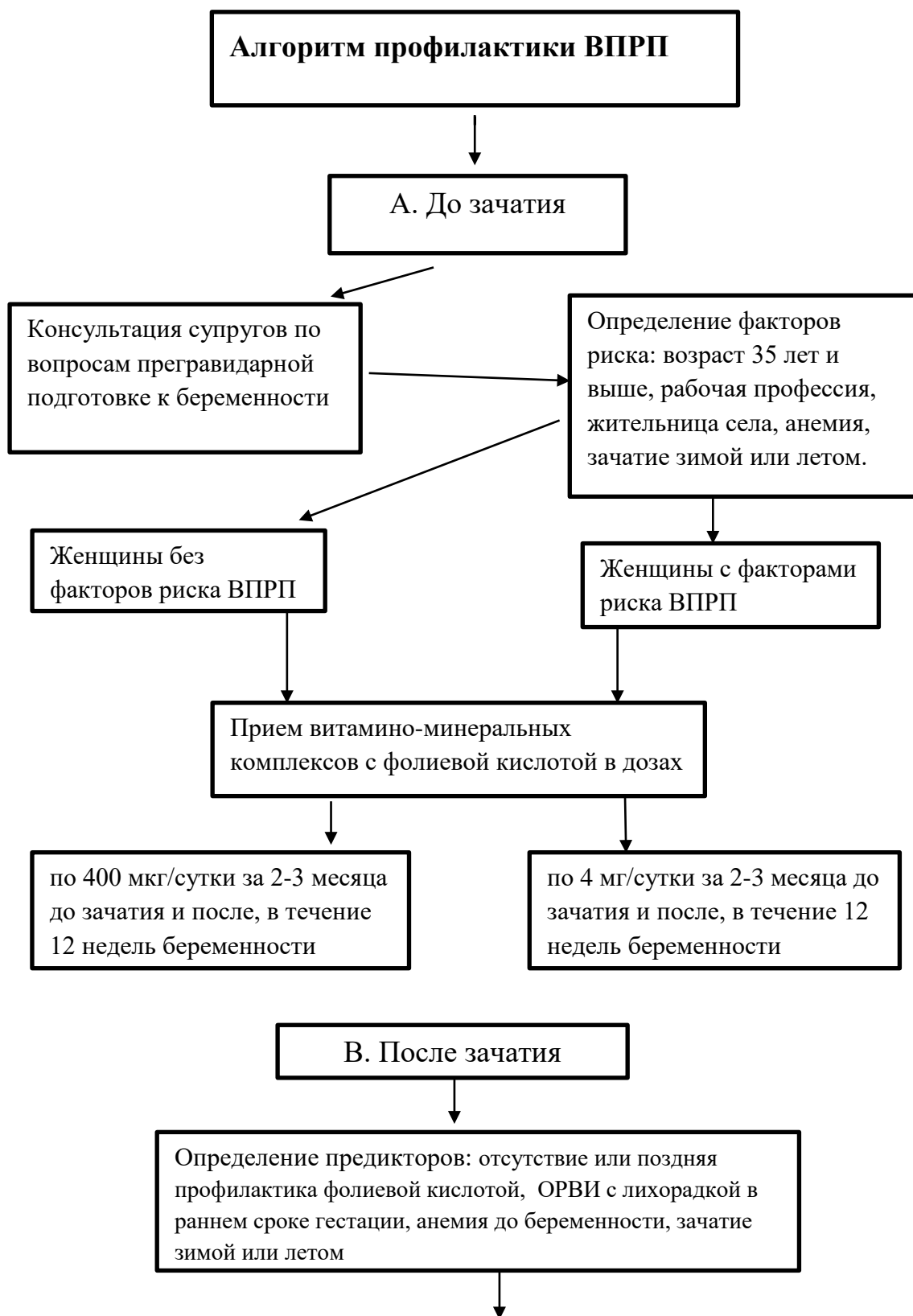
Для реализации программы предложены следующие поэтапные меры.

### **Алгоритм профилактики врожденных пороков развития плодов и новорожденных у женщин**

Для оказания комплексной медицинской помощи в снижении младенческой смертности разработан алгоритм профилактики врожденных пороков развития плодов и новорожденных у женщин.

Алгоритм профилактики направлен на организацию комплексной консультативно-диагностической помощи беременным женщинам и

специализированной хирургической помощи плодам и новорожденным с врожденными пороками развития на различных уровнях организаций здравоохранения. Алгоритм включает 1-чную и 2-чную профилактику (рисунок 5.1). 1-чная профилактика предусматривает консультацию супругов по вопросам прегравидарной подготовки к беременности, выявление женщин с факторами риска ВПРП, сроки и дозы приема фолиевой кислоты. Рекомендовано в целях прегравидарной подготовки, супружеской паре без факторов риска ВПРП, прием фолиевой кислоты по 400 мкг/сутки в течение 2-3 месяцев до зачатия (или 800 мкг/сутки в течение 1 месяца) в составе витаминно-минеральных комплексов и после, до 12 недель беременности. Женщинам с факторами риска ВПРП рекомендован прием суточной дозы фолиевой кислоты по 4 мг/сутки за 2-3 месяца до зачатия и после, до 12 недель беременности в составе витаминно-минеральных комплексов. После зачатия, для прогнозирования вероятности развития ВПР плода у женщин предложена оценка предикторов по разработанной математической модели. При выявлении женщин с высоким риском ВПР плода рекомендуется проведение 2-чной профилактики. 2-чная профилактика направлена на раннее выявление и коррекцию ВПР путем элиминации, которая включает комбинированный пренатальный скрининг: УЗИ скрининг, биохимический скрининг и инвазивные методы скрининга на наличие ВПР или ХА у плода. При диагностике ВПР или ХА у плода проводится пренатальный консилиум врачей в составе врачей акушер-гинеколога, генетика, неонатолога и детского хирурга. Решением консилиума, в случае установления инкурабельных ВПР или ХА у плода, супружеской паре рекомендуется прерывание беременности у женщины. В случае же, установления курабельных ВПР или ХА у плода, рекомендуется пролонгирование беременности с проведением по рождению ребенка неонатального скрининга, хирургической коррекция и реабилитацию (третичная профилактика).



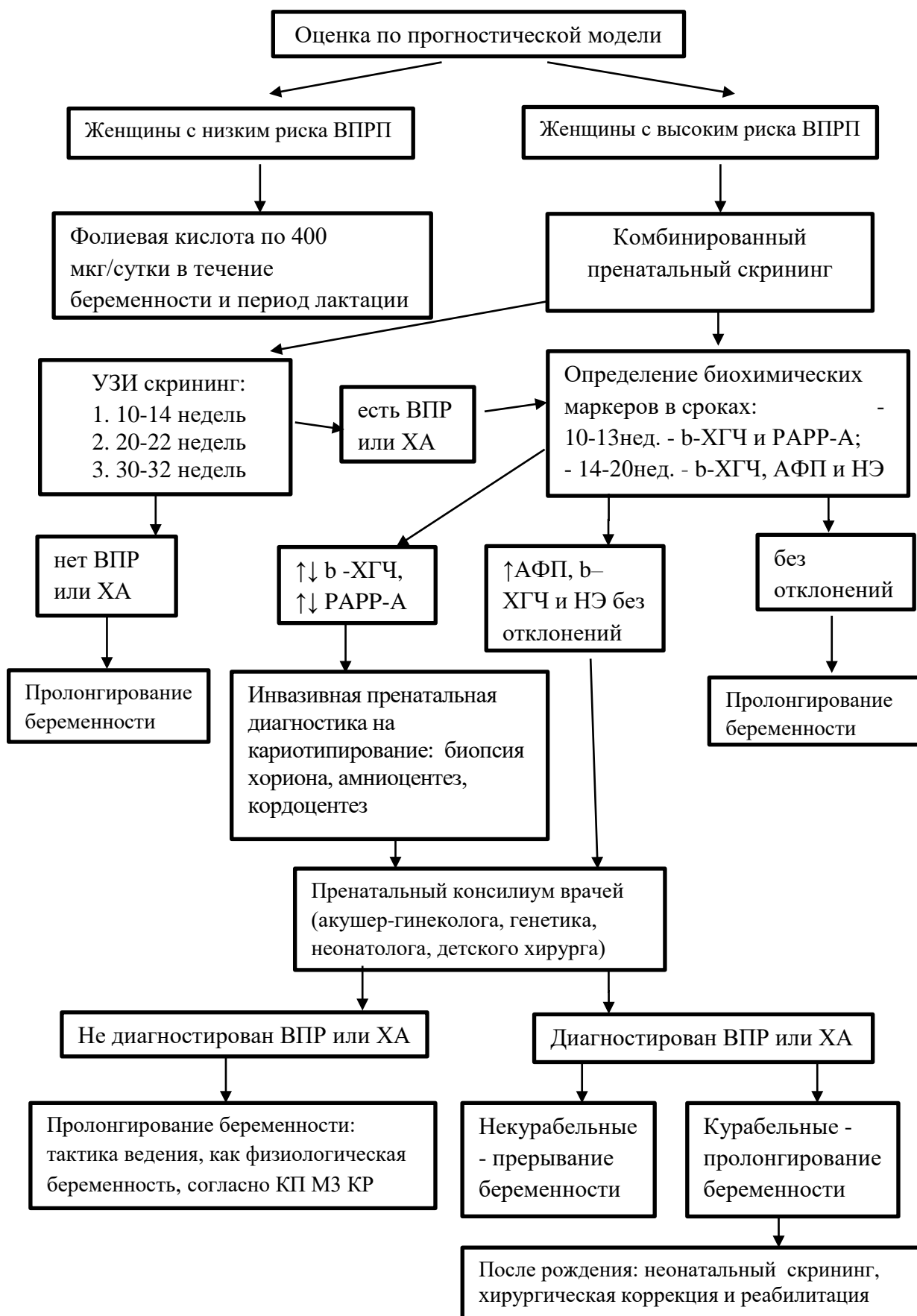


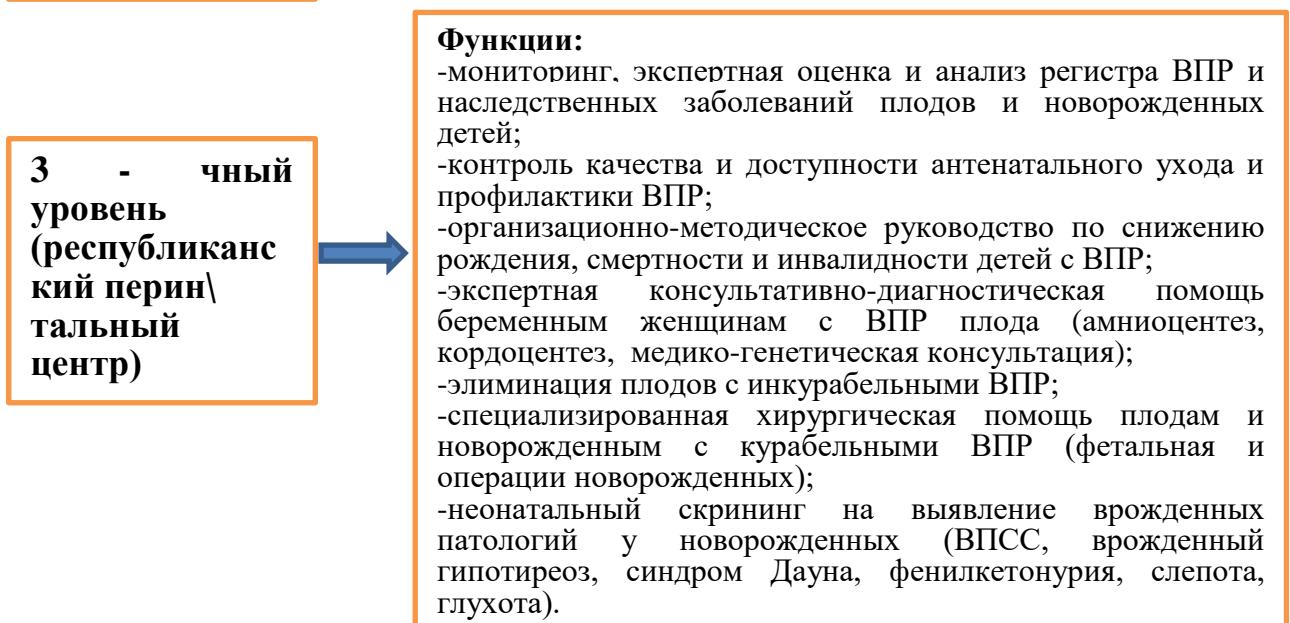
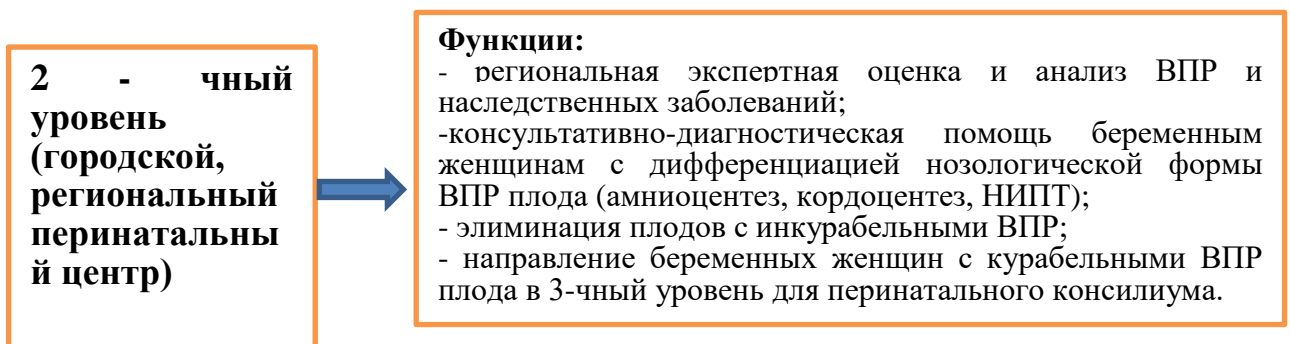
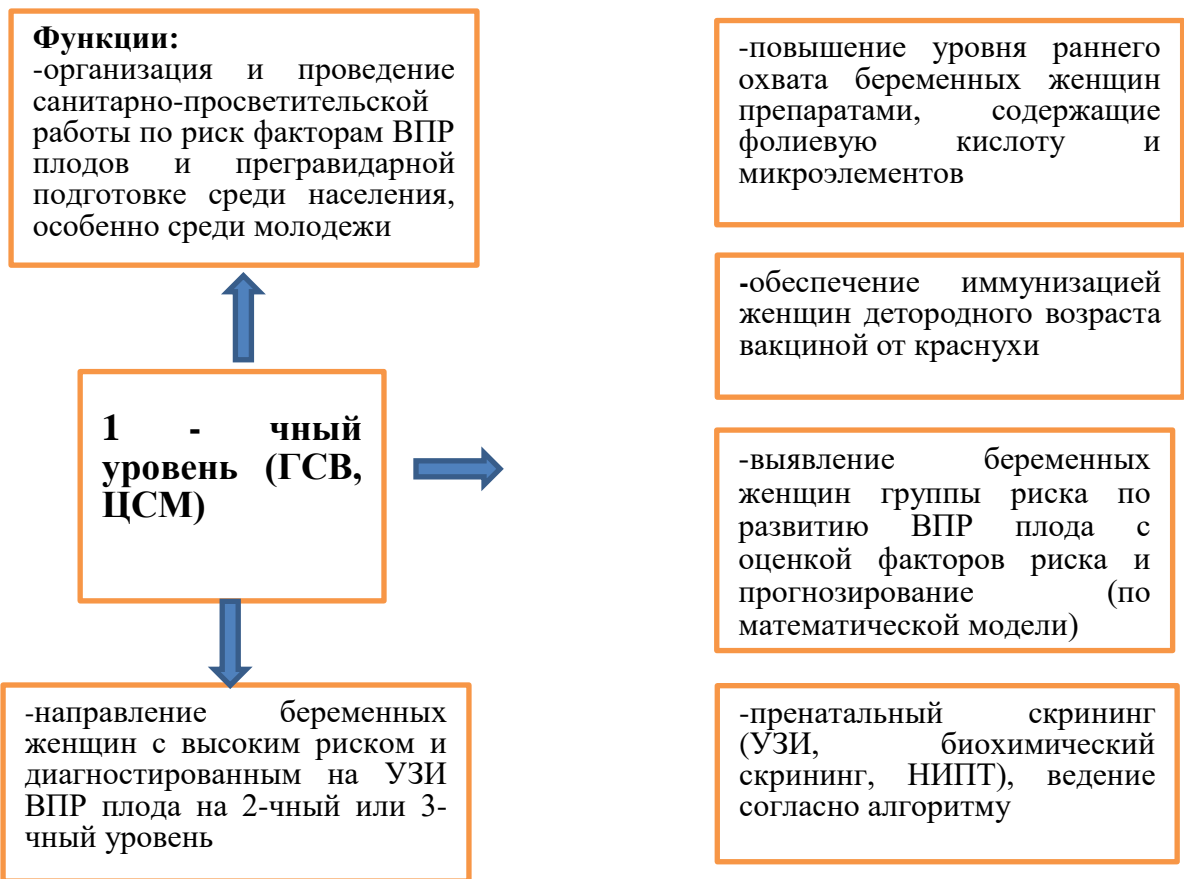
Рисунок 5.1 - Алгоритм профилактики ВПРП.

## **Организационно-функциональная модель преемственности и взаимодействий всех уровней ОЗ МЗ Кыргызской Республики**

Научно обоснованные результаты настоящего исследования стали основанием для разработки организационно-функциональной модели преемственности и взаимодействий ОЗ МЗ Кыргызской Республики, направленная на повышение качества антенатальной и перинатальной службы с целью снижения рождения, смертности и заболеваемости детей врожденными пороками развития.

Организационно-функциональная модель представляет собой преемственность и взаимодействие всех уровней организаций здравоохранения Министерства Здравоохранения Кыргызской Республики (рисунок 5.2). Данная модель позволяет оказывать эффективную и своевременную антенатальную помощь женщинам, планирующим беременность и беременным женщинам группы риска и с выявленными врожденными пороками развития плодов, а также новорожденным с врожденными пороками развития. Основная роль 1-чного уровня заключается в проведении прегравидарной подготовки супругов, первичной профилактики врожденных пороков развития плодов и перенаправлении беременных женщин группы высокого риска и с диагностированными ВПР плодов на 2-чный уровень. Функция 2-чного уровня заключается в проведении консультативно-диагностической помощи и в элиминации плодов с грубыми пороками развития. 3-чному уровню (республиканскому перинатальному центру) отведено проведение на экспертном уровне консультативно-диагностической помощи с уточнением нозологической формы ВПР плода, выработкой акушерской и хирургической тактики, хирургической коррекцией врожденных пороков развития, а также неонатальный скрининг на врожденные и наследственные патологии (ВПСС, врожденный гипотиреоз, синдром Дауна, фенилкетонурия, отсутствие слуха и зрения). Необходимым условием для обеспечения выполнения данной модели является преемственность и взаимодействие всех уровней организаций здравоохранения.





**Министерство  
здравоохранения**



**Функции:**

- мониторинг частоты и распространенности врожденных пороков развития и наследственных заболеваний в Республике;
- пополнения Национального регистра врожденных пороков развития дополнениями и корректировками, основанные на доказательной медицине;
- пополнения Национального регистра врожденных пороков развития медицинскими прерываниями по причине пороков развития плодов;
- контроль за мерами профилактики врожденных пороков развития;
- обеспечение государственной гарантией антенатальных услуг беременных женщин из группы риска врожденных пороков развития плода;
- подготовка специалистов УЗИ в целях повышения качества ультразвукового скрининга беременных женщин на наличие врожденных пороков развития плода;
- обеспечение на региональном уровне биохимическим скринингом беременных женщин группы риска;
- подготовка и комплектация генетиками-консультантами перинатальных центров II и III уровней;
- укрепление консультативно-диагностических отделений перинатальных центров современной аппаратурой УЗИ с доплером;
- оснащение лабораторий перинатальных центров оборудованием для современной диагностики врожденных пороков развития и наследственных заболеваний (амниоцентез, кордоцентез, НИПТ);
- внедрения на региональном уровне ИФА и ПЦР методов для диагностики TORCH-инфекций (токсоплазма, краснуха, цитомегаловирус, герпес) и инфекций, передающихся половым путем у женщин из группы риска;
- организация неонатального скрининга на наличие ВПСС, врожденного гипотиреоза, фенилкетонурии, нарушений слуха и зрения;
- организация специализированной хирургической помощи новорожденным с врожденными пороками развития в профильных учреждениях.

Рисунок 5.2 - Организационно-функциональная модель преемственности и взаимодействий всех уровней ОЗ МЗ КР по оказанию медицинской помощи женщинам с ВПР плодов и новорожденным.

### **Резюме**

Таким образом, необходимым условием для обеспечения комплексного подхода к охране плода является взаимодействие всех уровней организационно-функциональной модели и своевременное проведение алгоритма профилактики врожденных пороках развития плода.

Организационно-функциональная модель преемственности уровней организаций здравоохранения позволяет оказывать гарантированную высококвалифицированную антенатальную и неонатальную помощь женщинам, плодам и новорожденным с врожденными пороками развития. Мероприятия по усовершенствованию алгоритма профилактики врожденных пороков развития плодов включает оптимизацию 1-чной профилактики: у женщин группы риска повышение потребления препаратов, содержащих фолиевой кислоты с микроэлементами, и оценка вероятности возникновения ВПР плода применением разработанной прогностической модели. 2-чная профилактика направлена на своевременную и квалифицированную пренатальный скрининг ВПР плода (УЗИ, биохимический скрининг, медико-генетическая консультация), элиминацию плодов и постнатальную верификации ВПР. Третичная профилактика заключается в проведении неонатального скрининга, ранней хирургической коррекции курабельных пороков развития новорожденных и реабилитации их.

Наше исследование показало, что на современном этапе Кыргызской Республики осуществление системного подхода к охране плода женщин путем реформирования программы профилактики, включающий организационно-функциональную модель преемственности и взаимодействий ОЗ МЗКР и поэтапного алгоритма профилактики врожденных пороков развития плодов и новорожденных у женщин, позволит обеспечить достижение цели и задачи программы, направленной на снижение младенческой смертности и заболеваемости.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Суммарная частота врожденных пороков развития новорожденных у женщин Кыргызской Республики за период 2007-2016 гг. составила 16,1 на 1000 родившихся детей и имеет тенденцию роста. Наиболее высокая распространенность врожденных пороков развития в г. Бишкек (36,9 на 1000 родившихся) и г. Ош (21,9 на 1000 родившихся). В структуре младенческой смертности ВПР занимают 2-е место. Заболеваемость детей (0-14 лет) врожденными пороками развития за десятилетний период в среднем составила 126,0 на 100 000 детского населения и имеет тенденцию роста до 153,4 на 100 000 детей. Рост заболеваемости детей обусловлен за счет вклада пороков развития сердечно - сосудистой системы (45,0 на 100 000 детей) и прочих пороков развития (63,7 на 100 000 детей).

2. Среди женщин с врожденной патологией плода и новорожденного наиболее чаще выявлены патологические состояния фето-плацентарного комплекса (39,4%): преэклампсия (5,9%), многоводие (17,3%), маловодие (8,9%) и ФПН (7,3%). Структурные изменения последа у женщин с ВПР плодов характеризовались хронической (72,2%) и абсолютной плацентарной недостаточностью (27,8%).

3. Риск антенатального ухудшения состояния плодов с ВПР составил 8,6%. При этом, они встречались в виде внутриутробной гипоксии (3,7%), антенатальной гибели (3,0%) и задержки в развитии плодов (1,9%). Внутриутробной гипоксии чаще подвержены плоды с ВПР дыхательной системы (16,6%) и ВПСС (7,5%). СЗРП наиболее чаще наблюдался при ВПР половой системы (16,6%) и ЖКТ (8,0%). Антенатальная гибель плодов чаще встречались при ВПР МВС (6,6%), ЦНС (4,9%) и лимфатической системы (4,7%).

4. Перинатальные потери женщин обусловлены мертворождением (29,4%) и ранней неонатальной смертностью новорожденных (30,4%) с врожденными пороками развития. Высокий уровень мертворождения среди

плодов и новорожденных детей с пороками развития лимфатической системы (61,9%), ЦНС (52,9%) и МВПР (39,1%). В состоянии тяжелой асфиксии чаще родились дети с пороками развития дыхательной системы (50,0%), хромосомной патологией (44,4%), МВПР (38,0%), пороками развития органов пищеварения (24,0%) и лимфатической системы (23,8%). Среди умерших детей в раннем неонатальном периоде наиболее часто обнаружены: МВПР (50,6%), пороки развития дыхательной системы (50,0%), хромосомные патологии (44,4%), пороки развития ЦНС (29,9%) и лимфатической системы (23,8%).

5. Особенности профилактики врожденных пороков развития плодов и новорожденных у женщин в современных условиях страны являются низкая частота приема фолиевой кислоты женщинами (15,1%,  $p < 0,001$ ) и дефект пренатальной диагностики. Низкий уровень раннего охвата женщин антенатальным наблюдением (29,0%). Дефект пренатальной диагностики обусловлен: низким уровнем выявляемости ВПР плодов у женщин при УЗИ (47,2%) и квалификации врачей-функционалистов (в сроке до 12 недель выявлены 6,0%, в 20-22 недель 17,5% ВПР плодов). Не диагностированы при УЗИ пороки развития сердечно - сосудистой и половой системы. Элиминация плодов, пренатально выявленными ВПР у беременных женщин составляет 71,0%. При этом, низкий процент (23,5%) элиминации плодов в ранних сроках беременности (13-21 недель), у большинства беременных женщин (47,5%) плоды элиминированы в поздних сроках (22-31 недель).

6. Существенно значимыми факторами риска, предрасполагающие формированию врожденных пороков развития плодов у женщин являются следующие: ОРВИ с лихорадкой в раннем сроке гестации (ОШ=20,0, 95% ДИ: 2,75 – 45,7), отсутствие профилактики фолиевой кислотой (ОШ=15,16, 95% ДИ: 7,35 – 31,31), соматическое заболевание женщины анемией (ОШ=4,75, 95% ДИ: 2,51 – 8,99), проживание в сельской местности (ОШ=4,11, 95% ДИ: 2,94 – 5,75), поздний прием фолиевой кислоты (ОШ=3,35, 95% ДИ: 2,29 – 4,88), рабочая профессия (ОШ=1,98, 95% ДИ: 1,27 – 3,10), возраст 35 лет и старше (ОШ=1,69,

95% ДИ: 0,98 – 2,90), сезон зачатия в зимний (ОШ=1,81, 95% ДИ: 1,22 – 2,68) или летний (ОШ=1,48, 95% ДИ: 0,99 – 2,20) периоды.

Установлены факторы, предупреждающие вероятность возникновения ВПР плода у женщин: ранний прием фолиевой кислоты (ОШ=0,02, 95% ДИ: 0,01 – 0,03); студентка (ОШ=0,04, 95% ДИ: 0,03 – 0,16); служащая (ОШ=0,15, 95% ДИ: 0,13 – 0,18); жительница города (ОШ=0,24, 95% ДИ: 0,17 – 0,35); высшее образование (ОШ=0,35, 95% ДИ: 0,17 – 0,70); средне - техническое образование (ОШ=0,40, 95% ДИ: 0,36 – 0,44); сезон зачатия осень (ОШ=0,55, 95% ДИ: 0,39 – 0,78); возраст 21-34 лет (ОШ=0,67, 95% ДИ: 0,46 – 0,99).

7. Прогностическими предикторами индивидуального риска вероятности возникновения врожденных пороков развития плода у женщин являются: отсутствие профилактики фолиевой кислотой, поздний прием фолиевой кислоты, анемия до беременности, ОРВИ с лихорадкой в раннем сроке гестации, сезон зачатия в зимний или летний периоды, представленные достоверно прямыми корреляционными связями. Разработанная прогностическая модель позволило на этапе раннего антенатального наблюдения в 83,1% случаев предсказать вероятность возникновения ВПРП у женщин группы риска (AUC ROC равная 0,76) и позволяет дифференцировать их по категориям «низкий риск вероятности возникновения врожденных пороков развития плода» и «высокий риск вероятности возникновения врожденных пороков развития плода».

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Стратегия снижения рождения, смертности и инвалидизации детей с врожденными пороками развития требует проводить следующие мероприятия, направленные на улучшение качества профилактики врожденных пороков развития плодов и новорожденных у женщин:

1. Рекомендовать ЦЭЗ внести дополнения в форму официальной отчетности №14 данные: о частоте врожденных пороках развития обязательного учета таких, как МВПР, диафрагмальная грыжа, редукционные пороки конечностей, атрезия anus, гастрошизис, транспозиция крупных сосудов, агенезия почек и гипоспадия плодов и новорожденных; о частоте медицинских прерываний беременности у женщин по причине врожденных пороков развития плода.

2. Для профилактики врожденных пороков развития плода следует женщинам использовать модифицированный алгоритм профилактики. Предложенный алгоритм включает женщинам без факторов риска приём фолиевой кислоты по 400 мкг/сутки до и после зачатия в течение 2-3 х месяцев беременности, с факторами риска - по 4 мг/сутки до зачатия и после зачатия в течение 3 х месяцев беременности.

3. Для оценки риска развития врожденных пороков плода необходимо установить прогностические предикторы, позволяющие отнести беременную женщину к категории «группы риска по врожденным порокам развития плода», и их следует считать отличающимися для данной популяции. Такие женщины нуждаются в дополнительном антенатальном обследовании.

4. Для определения вероятности возникновения врожденных пороков развития плода у беременных женщин рекомендуется регрессионная функция, которая представлена следующим образом:  $p = \frac{1}{1+e^{-z}}$

$p$  – вероятность возникновения ВПР плода в интервале от 0 (нулевая вероятность) до 1 (100%-ная вероятность);  $e$  – основание натурального логарифма ( $e=2,718$ );

На следующем этапе необходимо использовать предложенную прогностическую модель:  $z = -2,137 + 2,930 \times \text{отсутствие приема фолиевой кислоты (1 или 0)} + 2,751 \times$

*ОРВИ с лихорадкой в раннем сроке гестации (1или0) +1,450 × анемия до беременности (1или0) +0,666 × поздний прием фолиевой кислоты (1или0) +0,721 × зачатие зимой (1или0) +0,650 × зачатие летом (1или0)*

Кодировка параметров, входящих в уравнение:

1 – данный признак присутствует, 0 – данный признак отсутствует.

Значение  $p$  расценивается, как:

$p < 0,5$  – признак низкого риска;  $p \geq 0,5$  – признак высокого риска.

При определении «низкого» риска ВПРП ( $p < 0,5$ ) рекомендуется наблюдение согласно протоколу «физиологическая беременность». При значении  $p \geq 0,5$ , соответствующий вероятности «высокого» риска ВПРП их следует считать отличающимися для данной популяции. Таким женщинам рекомендуется проводить комбинированный пренатальный скрининг. При выявлении некурабельных ВПРП показана элиминация плодов.

5. Активизировать деятельность всех уровней ОЗ МЗ КР и СМИ по вопросам профилактики ВПР детей согласно предложенной организационно-функциональной модели преемственности и взаимодействия всех уровней организаций здравоохранения.

6. Рекомендуется родоразрешение беременных женщин с корабельными врожденными пороками развития плодов в сроке 38-40 недель с постнатальной хирургической коррекцией новорожденных.

7. Необходимо разработать ведомственные положения об организации службы по диагностике и тактике ведения беременных женщин с ВПР плодов. Внести изменения в приказ МЗ КР об организации перинатальной и неонатальной службы женщинам и детям с ВПР, а также клинические протоколы по профилактике и прогнозированию ВПРП у женщин, согласно разработанным алгоритму профилактики, прогностической и организационно-функциональной моделей преемственности и взаимодействий всех уровней организаций здравоохранения.



## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

- 1. Абрамова, О. А.** Медико-социальные аспекты формирования врожденных пороков развития плод [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук: / О. А. Абрамова. – Самара, 2009. – 24 с.
- 2. Абрамченко, В. В.** Антибиотики в акушерстве и гинекологии [Текст] / В. В. Абрамченко, М. А. Башмакова, В. В. Корхов. – СПб: Специальная литература, 2001. – 238 с.
- 3. Агаджанян, Н. А.** Химические элементы в среде обитания и экологический портрет человека [Текст] / Н. А. Агаджанян, А. В. Скальный. – М.: КМК, 2001. – 83 с.
- 4. Актаева, Л. М.** Роль вторичной профилактики врожденных пороков в снижении перинатальной смертности [Текст] / Л. М. Актаева // Современные технологии в педиатрии и детской хирургии: тезисы докладов. – М, 2004. – С. 371–372.
- 5.** Акушерство [Текст]: справочник калифорнийского университета / Под редакцией К. Нисвандера и А. Эванса. – М.: Практика, 1999. – 488 с.
- 6. Алдашева, Н. М.** Влияние средовых факторов на частоту врожденных пороков развития у плодов [Текст] / Н. М. Алдашева, А. В. Лобзова, Т. В. Кузнецова // Физиология, морфология и патология человека и животных в условиях Кыргызстана. – Бишкек, 2008. – №8. – С. 381-386.
- 7. Алдашева, Н. М.** Факторы риска формирования врожденных пороков развития и клинико-функциональная характеристика врожденных пороков сердца в Кыргызской Республике [Текст]: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.06 / Н. М. Алдашева. – Бишкек, 2011. – 33 с.
- 8. Алексеева, М. Л.** АФП, как прогностический показатель состояния новорожденного [Текст] / М. Л. Алексеева, О. А. Пустотина, Н. Д. Фанченко // Проблемы репродукции. – 2005. – № 5. – С. 40.
- 9. Алексеев, В. Б.** Гигиеническая оценка ведущих факторов риска репродуктивной патологии женщин и основные направления профилактических

мероприятий в условиях промышленного района [Текст]: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / В. Б. Алексеева. – Пермь, 2009. – 35 с.

**10. Алтынник, Н. А.** Перинатальные исходы при эхографических маркерах врожденной патологии. Расширенное воротниковое пространство [Текст] / Н. А. Алтынник, Е. В. Юдина, М. В. Медведев // Пренатальная диагностика. – 2003. – Т. 2, № 3. – С. 174–179.

**11. Альбицкий, В. Ю.** Медико-социальное значение и пути профилактики врожденной патологии [Текст] / В. Ю. Альбицкий, Л. Н. Шайхутдинова, Л. А. Никольская, М. Ю. Абросимова. – Казань: Медицина, 2000. – 89 с.

**12. Амелина, С. С.** Частота и структура врожденных пороков развития у детей в Ростовской области [Текст] / С. С. Амелина // Медицинская генетика. – 2006. – № 6. – С. 29–37.

**13. Амиров, Н. Х.** Научное обоснование критериев формирования нарушений репродуктивного здоровья в условиях воздействия факторов промышленной экологии [Текст] / Н. Х. Амиров, И. Д. Ситдикова, О. И. Ишуткина // Казанский медицинский журнал. – 2005. – Т. 86, № 4. – С. 289–291.

**14. Андреева, Л. П.** Изучение наследственно-обусловленных аномалий развития на основе регионального мониторинга врожденных пороков развития у новорожденных в Саратовской области [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Л. П. Андреева. – М., 2007. – 28 с.

**15. Андреева, Е. Н.** Клинико-синдромальный подход к пренатальной ультразвуковой диагностике нарушений развития плода для оценки репродуктивного прогноза [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е. Н. Андреева. – М., 2013. – 26 с.

**16. Антонов, И. В.** Проблемы и перспективы развития пренатальной диагностики [Текст] / И. В. Антонов, О. В. Антонов // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2009. – Т. 8, № 1. – С. 76–78.

**17. Антонов, И. В.** Роль экзогенных факторов и формирование врожденных пороков развития плода [Текст] / И. В. Антонов, Е. В. Богачева // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2010. – Т. 9, № 6. – С. 63–68.

**18. Антонов, О. В.** Роль фактора сезонности в формировании врожденных пороков развития [Текст] / О. В. Антонов, Е. В. Богачёва, А. А. Комарова // Бюллетень сибирской медицины. – 2012. – № 3. – С. 135–138.

**19. Арзыкулова, Б. О.** Особенности течения беременности, родов, послеродового периода и состояние новорожденных у работниц производства полупроводников [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Б. О. Арзыкулова. – Бишкек, 1997. – С. 18.

**20. Апресян, С.В.** Особенности течения беременности и родов у женщин с анемией [Текст]: / С. В. Апресян, А. С. Арутюнян, А. Н. Крижановская, М. Б. Тамаркин // Вестник Российского университета дружбы народов. -2009. -№ 7. - С. 379–387.

**21. Асанов, А. Ю.** Популяционно-генетические подходы к анализу данных эпидемиологического мониторинга врожденных пороков развития / А. Ю. Асанов, Г. И. Ельчинова, Н. С. Демикова // Медицинская генетика. – 2005. – Т. 4, № 4. – С. 149.

**22. Аскарлова, З. Ф.** Врожденные пороки развития у детей в Республике Башкортостан (по данным мониторинга за 2007-2012гг.) [Текст] / З. Ф. Аскарлова, А. К. Марданова, Р. А. Аскарлов // Российский педиатрический журнал. – 2014. – Т. 17, № 2. – С. 4–9.

**23. Астафьева, О. В.** Возможности ультразвукового исследования экстраэмбриональных структур в 1-м триместре беременности [Текст] / О. В. Астафьева, А. В. Поморцева, М. С. Валид //Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2005. – № 5. – С. 33–38.

**24. Афанасьева, С. И.** Актуальность проблемы врожденных пороков развития в Приморском крае у детей до 14-ти лет [Текст] / С. И. Афанасьева, С. В. Ивашинникова // Здоровье. Медицинская экология. Наука. – 2010. – Т. 41-42, № 1-2. – С. 16–17.

**25. Ауэрбах, Ш.** Проблемы мутагенеза [Текст] / Ш. Ауэрбах. – М.: Мир, 1978. – 46 с.

**26. Бадалян, А. О.** Наследственные болезни у детей [Текст] / А. О. Бадалян, Е. Ю. Вельтищев, В. А. Таболин. – М.: Медицина, 1987. – 268 с.

**27. Баллад, Роберт.** «Экологическая справедливость для всех» [Текст] / Баллад Роберт. Национальный гуманитарный центр. – 2014.

**28. Баранов, В. С.** Цитогенетика эмбрионального развития человека: научно-практические аспекты [Текст] / В. С. Баранов, Т. В. Кузнецова. – СПб: Н-Л, 2007. – 340 с.

**29. Баранов, В. С.** Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины [Текст] / В. С. Баранов. – СПб: Н-Л, 2009. – 528 с.

**30. Барановская, Е. И.** Роль инфекционных факторов в развитии осложнений беременности, родов и послеродового периодов у женщин с плацентарной недостаточностью [Текст] / Е. И. Барановская, И. Ф. Крот, А. М. Агеева // Проблемы здоровья и экологии. – 2005. – № 2. – С. 52–57.

**31. Барашнев, Ю. И.** Эмбриофетопатии. Диагностика и профилактика аномалий центральной нервной системы и скелета [Текст]: путеводитель по клинической генетике / Ю. И. Барашнев, В. А. Бахарев. – М.: Триада - X, 2010, – 37 с.

**32. Барычева, Л. Ю.** Клинические и морфологические особенности пороков развития у детей с врожденными цитомегаловирусной и токсоплазменной инфекциями [Текст] / Л. Ю. Барычева, М. В. Голубева, М. А. Кабулова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2015. – Т. 60, № 3. – С. 50–57.

**33. Бачина, А. В.** Гигиеническая диагностика и региональная модель мониторинга врожденных пороков развития [Текст]: дис. ... канд. мед. наук / А. В. Бачина. – Кемерово, 2015. – 150 с.

**34. Бахарев, В. А.** Информативность скрининговых программ в диагностике патологии плода [Текст] / В. А. Бахарев, Н. А. Каретникова, М. Л. Алексеева // Акушерство и гинекология. – 2008. – № 6. – С. 29–33.

**35. Бахсян, Ш. А.** Эпидемиология врожденных пороков развития в республике Армения [Электронный ресурс] / Ш. А. Бахсян, Р. А. Абрамян //

Вопросы теоретической и клинической медицины. – 2011. - № 3. – Режим доступа: [www.med-practic.com](http://www.med-practic.com).

**36. Башмакова, М. А.** Врожденные и перинатальные инфекции: проблемы и решения [Текст] / М. А. Башмакова, А. М. Савичева // Журнал акушерства и женских болезней. – 2010. – Т. LIX, Вып. 5. – С. 17–22.

**37. Бегимбекова, Л. М.** Оптимизация пренатальной диагностики врожденных пороков развития плода и вопросы прогнозирования [Текст] / Л. М. Бегимбекова, Э. Н. Алиева, Ж. У. Сулейменов // Вестник КазНМУ. – 2015. – № 2. – С. 6–8.

**38. Белова, Н. В.** Совершенствование системы прогнозирования и профилактики рождения детей с врожденными пороками развития (по материалам Чувашской Республики) [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н. В. Белова. – Казань, 2008. – 23 с.

**39. Белозеров, Ю. М.** Распространенность врожденных пороков сердца у детей на современном этапе [Текст] / Ю. М. Белозеров, Л. В. Брегель, В. М. Субботин // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2014. – № 6. – С. 7–14.

**40. Белоконь, Н. А.** Болезни сердца и сосудов у детей [Текст]: руководство для врачей в 2-х томах / Н. А. Белоконь, М. Б. Кубергер. – М.: Медицина, 1987.

**41. Бельницкая, О. А.** Характеристика течения беременности у пациенток, родивших детей с особенностями развития [Текст] / О. А. Бельницкая, Е. С. Кравцова, Т. М. Черкасова // Тезисы V Междисциплинарной конференции по акушерству, перинатологии, неонатологии «Здоровая женщина – здоровый новорожденный». – СПб, 2010. - № 6. – 11 с.

**42. Богачева, Е. В.** Врожденные пороки сердца: распространенность в популяции, факторы риска [Текст] / Е. В. Богачева, О. В. Антонов, С. И. Артюкова // Мать и дитя. – Кузбасс, 2012. № 1. – С. 19-24.

**43. Бодня, Е. И.** Токсоплазмоз и беременность [Текст] / Е. И. Бодня // Актуальная инфектология. – 2014. – № 1. – С. 107–116.

**44. Божбанбаева, Н. С.** Врожденные пороки развития в структуре мертворождаемости и летальности новорожденных г. Алматы [Текст] / Н. С. Божбанбаева, К. К. Урстемова, М. К. Дуйсенбаева // Вестник КазНМУ им. Асфендиярова. – 2012. – № 11. – С. 55–58.

**45. Боконбаева, С. Дж.** Врожденные пороки развития как индикатор качества состояния окружающей среды [Текст] / С. Дж. Боконбаева, Н. М. Алдашева, А. В. Лобзова // Вестник КРСУ. – 2008. – Т. 8, № 4. – С. 165–170.

**46. Бочков, Н. П.** Клиническая генетика [Текст]: учебник + CD / Н. П. Бочков, В. П. Пузырев, С. А. Смирнихина; под ред. Н. П. Бочкова. – 4-е изд., перераб, и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 592 с.

**47. Брико, Н. И.** Тенденции развития эпидемического процесса краснухи, кори и паротита в Москве [Текст] / Н. И. Брико, Н. Н. Филатов, И. Н. Лыткина // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2000. – № 2. – С. 11–14.

**48. Бубнова, Н. И.** Морфология последа при генитальной герпетической инфекции [Текст] / Н. И. Бубнова, З. С. Зайдиева, В. П. Тютюнник // Акушерство и гинекология. – 2001. – № 6. – С. 24–29.

**49. Бузрукова, Н. Д.** Некоторые аспекты врожденных пороков развития новорожденных детей [Текст] / Н. Д. Бузрукова, Р. Х. Саидмурадова, К. К. Махкамов // Известия Академии Наук Республики Таджикистан. – 2015. – Т. 189, № 1. – С. 64–67.

**50. Вахарловский, В. Г.** Применение фолиевой кислоты для профилактики дефектов зародка нервной трубки у плода [Текст] / В. Г. Вахарловский, Д. В. Воронин, К. А. Соколов // Журнал акушерства и женских болезней. – 2008. – № 2. – С. 4–11.

**51. Верзилина, И. Н.** Экологические и генетические факторы репродуктивного здоровья женского населения Белгородской области [Текст]: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / И. Н. Верзилина. – Белгород, 2014. – С. 247-250.

**52. Веропотвелян, Н. П.** Частота встречаемости полиморфизма С677Т гена MTHFR у женщин с дефектами невральнoй трубки у плода и подходы к индивидуальной преко́нцепционной профилактике [Текст] / Н. П. Веропотвелян,

Л. А. Кодунов, Ю. С. Погуляй // Здоровье женщины. Всеукраинский научно-практический журнал. – 2016. – Т. 107, № 1. – С. 99–103.

**53. Ветеркова, З. А.** Мониторинг сердечно-сосудистых заболеваний новорожденных [Текст] / З. А. Ветеркова // Вопросы практической педиатрии. – 2009. – Т. 4, № 1. – С. 12.

**54. Володин, Н. Н.** Неонатология [Текст]: учебное пособие / Н. Н. Володин, В. Н. Чернышов, Д. Н. Дегтярев / под. ред. Н. Н. Володина М.: Медицина. – 2005. – 448с.

**55. Врожденные пороки.** Доклад Секретариата Всемирная организация здравоохранения исполнительный комитет EB125/7 [Электронный ресурс] // Сто двадцать пятая сессия 14 мая 2009г. Пункт 5.4 предварительной повестки дня. – Режим доступа: [http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/EB125/B125\\_7-ru.pdf](http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB125/B125_7-ru.pdf)// 05.02.2014.

**56. Галягина, Н. А.** Клинико-эпидемиологическая характеристика и анализ перинатальных и отдаленных исходов у детей с врожденными пороками развития легких [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н. А. Галягина. – Нижний Новгород, 2014. – 25 с.

**57. Генова, О. А.** Факторы риска формирования врожденных пороков развития [Текст] / О. А. Генова, В. К. Козлова // Вопросы современной педиатрии. – 2005. – № 4. – С. 115.

**58. Глушкова, О. А.** Ассоциации сочетаний материнских полиморфизмов генов интерлейкинов и GST с врожденными пороками развития у плода и новорожденного [Текст] / О. А. Глушкова, Л. А. Гордеева, И. В. Шаталина // Молекулярная генетика. – М., 2012. – С. 39–46.

**59. Гнетецкая, В. А.** Цитогенетические исследования в пренатальной диагностике [Текст] / В. А. Гнетецкая, О. Л. Мальмберг, О. Б. Панина // Акушерство и гинекология. – 2003. – № 2. – С. 9–13.

**60. Голубева, М. В.** Роль врожденной цитомегаловирусной инфекции в нарушении механизмов иммунной адаптации [Текст] / М. В. Голубева, Л. Ю.

Барычева, Э. Ю. Огузова // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2008. – № 3. – С. 15–18.

**61. Гостева, Е. О.** Акушерские аспекты младенческой смертности от врожденных пороков развития в Пермском крае [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е. О. Гостева. – Пермь, 2013. – 24 с.

**62. Григорьева, О. В.** Влияние экологической обстановки на распространенность врожденных пороков развития новорожденных в различных регионах Крыма [Текст] / О. В. Григорьева, С. Э. Шибанов // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2003. – Т. 7, № 1. – С. 17–21.

**63. Григорьева, О. В.** Распространение врожденных пороков развития в Крымском регионе, их профилактика, ранняя диагностика и коррекция у новорожденных [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук / О. В. Григорьева. – Киев, 2005. – 24 с.

**64. Григорян, О. Р.** Фолацин (фолиевая кислота) в профилактике ВПР у потомства женщин с сахарным диабетом [Текст] / О. Р. Григорян, Е. Э. Гродницкая // Акушерство и гинекология. – 2005. – № 5. – С. 47–48.

**65. Гудинова, Ж. В.** Научные основы социально-гигиенического мониторинга инвалидности детей [Текст]: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Ж. В. Гудинова. – Омск, 2005. – 52 с.

**66. Гусева, О. И.** Ультразвуковая пренатальная диагностика врожденных пороков развития желудочно-кишечного тракта [Текст]: дис. ... д-ра мед. наук / О. И. Гусева. – Н.Новгород, 2006. – 224 с.

**67. Дайнеко, Д. А.** Ультразвуковая пренатальная диагностика [Текст] / Д. А. Дайнеко // Пренатальная диагностика. – 2003. – Т.2, № 1. – С. 62–63.

**68. Даниярова, Ш. Б.** Перинатальная диагностика врожденных пороков развития плода в условиях консультативно-диагностического блока [Текст] / Ш. Б. Даниярова, М. М. Абдукаримова, А. Ж. Даниярова // Актуальные вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии. – 2013. – С. 438–441.

**69. Дегтярев, Ю. Г.** Факторы риска в возникновении врожденных пороков развития [Текст] / Ю. Г. Дегтярев // Мед. журнал. – Минск, 2014. – С. 4–10.



**70. Дементьева, Д. М.** О роли внутриутробных инфекций в формировании врожденных пороков развития [Текст] / Д. М. Дементьева, С. М. Безроднова, И. Н. Макаренко // Инфекционные аспекты соматической патологии у детей: сб. докладов III Всерос. науч. - практ. конф. – М., 2010. – С. 43.

**71. Демикова, Н. С.** Сравнительный анализ частоты врожденных пороков развития в регионах расположения предприятий ядерного топливного цикла [Текст] / Н. С. Демикова, Е. К. Хандогина, Л. М. Воробьева // Экологическая генетика. – 2010. – Т. VIII, Вып. 2. – С. 29–35.

**72. Демикова, Н. С.** Динамика частоты врожденных пороков развития в РФ (по данным федеральной базы мониторинга ВПР за 2006-2012 гг.) [Текст] / Н. С. Демикова, А. С. Лапина, М. А. Подольная // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2015. – № 2. – С. 72–77.

**73. Деревянчук, Е. Г.** Биохимические и генетические критерии фолатного метаболизма и нарушение эмбриогенеза человека [Электронный ресурс] / Е. Г. Деревянчук, Е. В. Машкина, А. Коваленко // Современные проблемы науки и образования. – 2011. – № 4. – Режим доступа: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=4738> (дата обращения: 28.07.2018).

**74. Доброхотова, Ю. Э.** Роль гипергомоцистеинемии в генезе неразвивающейся беременности и начавшегося выкидыша [Текст] / Ю. Э. Доброхотова, Г. Т. Сухих, Л. З. Файзуллин // Русский медицинский журнал. – 2005. – Т. 13, № 17. – С. 1110–1112.

**75. Додхоева, М. Ф.** Медико-социальные-аспекты врожденных пороков развития новорожденных [Текст] / М. Ф. Додхоева, В. Ю. Мельникова // Доклады Академии наук Республики Таджикистан. – 2013. – Т. 56, № 1. – С. 72–77.

**76. Долгих, Т. И.** Токсоплазмоз: современные стратегии лабораторной диагностики [Текст] / Т. И. Долгих // Инфекция и иммунитет. – 2011. – Т. 1, № 1. – С. 43–50.

**77. Долгушин, Н. В.** Вирусные инфекции у беременных [Текст]: руководство для врачей / Н. В. Долгушин, А. Д. Макацария. – М.: Триада - Х, 2004. – 144 с.

**78. Дударев, А. А.** Снижение риска вредного воздействия стойких токсичных веществ на здоровье населения Крайнего Севера [Текст] / А. А. Дударев, В. Н. Мизернюк, В. С. Чупахин // Гигиена и санитария. – 2010. – № 2. – С. 28–35.

**79. Дурнев, А. Д.** Анализ и значение мутаций в зародышевых клетках [Текст] / А. Д. Дурнев // Медицинская генетика. – 2011. – № 2. – С. 3–11.

**80. Душкова, Д. О.** Медико-экологическое состояние промышленных центров Европейского Севера России [Текст]: автореф. канд. географических наук / Д. О. Душкова. – М., 2008. – 24 с.

**81. Дюсембаева, Н. К.** Гигиенотоксикологическая оценка риска возникновения генетических эффектов в условиях промышленного города [Текст]: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Н. К. Дюсембаева. – Алматы, 2007. – 45 с.

**82. Егоров, А. Т.** Клиническая характеристика новорожденных детей от матерей с врожденными пороками сердца [Текст] / А. Т. Егоров, Н. В. Стрижак, Д. А. Маисеенко // Медицинский альманах. – 2014. – № 2. – С. 106–108.

**83. Жадан, И. А.** Сравнительный анализ частоты и структуры хромосомных aberrаций в соматических клетках при материнско-плодовой инфекции [Текст] / И. А. Жадан // Цитология и генетика. – 2004. – Т. 38, № 2. – С. 60–64.

**84. Журило, И. П.** Роль инфекций TORCH-комплекса в возникновении врожденных пороков желудочно-кишечного тракта. Обзор / И. П. Журило, Р. П. Климанский, И. Н. Носова // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2014. – Т. 23, № 1. – С. 98–102.

**85. Жученко, Л. А.** Первичная массовая профилактика фолат-зависимых врожденных пороков развития [Текст]: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Л. А. Жученко. – М., 2009. – 48 с.

**86. Зайцева, Н. В.** Цитогенетические маркеры и гигиенические критерии оценки хромосомных нарушений у населения и работников в условиях воздействия химических факторов с мутагенной активностью (на примере металлов, ароматических углеводородов, формальдегида) [Текст]: монография / Н. В. Зайцева, М. А. Землянова, В. Б. Алексеев. – Пермь, 2013. – С. 28–51, 123–128.

**87. Заплатников, А. Л.** Внутриутробные инфекции: диагностика, лечение, профилактика [Текст] / А. Л. Заплатников, Н. А. Коровина, М. Ю. Корнева // Медицина неотложных состояний. – 2013. – № 1. – С. 25–33.

**88. Запольских, А. М.** Клинико-эпидемиологическая характеристика гриппа А(Н1N1) PDM у беременных [Текст] / А. М. Запольских, И. Н. Лыткина, И. В. Михеева // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. - 2014. - № 1. - С. 66–73.

**89. Зарницина, Н. Ю.** Врожденные пороки развития у детей г. Перми и Пермской области [Текст] / Н. Ю. Зарницина, Т. Н. Евсеева, М. А. Евсеева // Вопросы современной педиатрии. – 2005. – № 4. – С. 182.

**90.** Здоровье населения и деятельность организаций здравоохранения Кыргызской Республики в 2007-2015 гг. [Текст] // Стат. сб. – Бишкек, 2015. – С. 284.

**91. Зобова, Д. А.** Роль гомоцистеина в патогенезе некоторых заболеваний [Текст] / Д. А. Зобова, С. А. Козлов // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. - 2016. - № 3. - С. 132-144.

**92. Иванов, Н. М.** Загрязнение окружающей среды и врожденные пороки развития человека [Текст] / Н. М. Иванов // Интеграция образования. – 2000. – № 2. – С. 20–22.

**93. Ивахнишина, Н. М.** Перинатально значимые вирусы в этиологии врожденных пороков развития при фетоинфантильных потерях: автореф. дис. ...канд. биол. наук / Н. М. Ивахнишина. - Москва, 2009. – 48 с.

**94.** Избранные лекции по акушерству и гинекологии [Текст] / А. Н. Стрижаков, А. И. Давыдов, Л. Д. Белоцерковцева. – Ростов-на-Дону: Феникс, 2000. – 506 с.

**95.** Инфекционные заболевания беременных и новорожденных [Текст]: монография / К. Фризе, В. Кахель; Перевод с нем. А. В. Розанова. – М.: Медицина, 2003. – 422 с.

**96. Кабулова, М. А.** Врожденные пороки развития у детей с врожденным токсоплазмозом [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук / М. А. Кабулова. – Ставрополь, 2014. – 24 с.

**97. Казанцева, А. А.** Эпидемиология фетоплацентарной недостаточности в крупном промышленном городе Восточной Сибири [Текст]: дис. ... канд. мед. наук / А. А. Казанцева. – Барнаул, 2004. – 175 с.

**98. Какеев, Б. А.** Урогениальные латентные инфекции у женщин Кыргызстана [Текст] / Б. А. Какеев, Ж. А. Керималиева. – Бишкек, 2006. – С. 16–62.

**99. Калинина, З. П.** Эпидемиология и профилактика врожденных пороков развития в Псковской области [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук / З. П. Калинина. - СПб, 2005. – 24 с.

**100. Каретникова, Н. А.** Прерывание беременности в поздние сроки при отсутствии амниотической жидкости [Текст] / Н. А. Каретникова // Акушерство и гинекология. – 2003. – № 1. – С. 29–32.

**101. Кащеева, Т. К.** Пренатальный биохимический скрининг – система, принципы, клинко–диагностические критерии, алгоритмы [Текст]: автореф. дис. ... д-ра биол. наук / Т. К. Кащеева. - СПб, 2009. – 51 с.

**102. Каюмова, Д. А.** Особенности течения беременности, родов и перинатальных исходов у женщин с учётом климатических изменений [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Д. А. Каюмова. – Душанбе, 2011. – 26 с.

**103. Кистенева, Л. Б.** Цитомегаловирусная инфекция у женщин с отягощенным акушерским анамнезом [Текст] / Л. Б. Кистенева, С. Г. Чешик, Л.

В. Колобухина // Эпидемиология и инфекционные болезни: актуальные вопросы. – 2014. – № 3. – С. 25–29.

**104. Кицак, В. Я.** Вирусные инфекции беременных: патология плода и новорожденных [Текст]: информационно-методическое пособие / В. Я. Кицак. – Новосибирск: ЗАО «Вектор-Бест», 2004. – 84 с.

**105. Кобринский, Б. А.** Динамика ВПР в России (по данным мониторинга) [Текст] / Б. А. Кобринский, Н. С. Демикова // Медицинская генетика (Материалы пятого съезда Российского общества медицинских генетиков). – 2005. – Т. 4, № 5. – 204 с.

**106. Концеба, Л. Н.** Оптимизация пренатальной диагностики врожденных пороков развития плода с учетом особенностей воздействия антенатальных повреждающих факторов [Текст]: дис. ... канд. мед. наук / Л. Н. Концеба. – Барнаул, 2005. – 149 с.

**107. Корнюшин, М. А.** Значение инфекций в невынашивании, мертворождении, перинатальной и младенческой смертности [Текст] / М. А. Корнюшин, Л. П. Нисевич, А. Г. Талалаев // Педиатрия. – 1999. – №1. – С. 4–10.

**108. Котлова, В. Б.** Клинико-лабораторные особенности и факторы риска перинатальной Эпштейна–Барр вирусной инфекции [Текст] / В. Б. Котлова, С. П. Кокорева, А. В. Макарова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2014. – № 1. – С. 57–60.

**109. Кочкина, С. С.** Клинические «маски» врожденной цитомегаловирусной инфекции у детей [Текст] / С. С. Кочкина, Е. П. Ситникова // Вестник современной клинической медицины. – 2103. – Т. 6, № 1. – С. 31–33.

**110. Крюкова, Н. И.** Пренатальная диагностика: проблемы и пути дальнейшего развития [Текст] / Н. И. Крюкова, М. К. Ахмадуллина, А. К. Марданова // Здоровоохранение и социальное развитие Башкортостана. – 2008. – Спец. выпуск. – С. 160–163.

**111. Кузнецов, М. И.** Краснуха во время беременности: первый опыт пренатальной диагностики сохранения беременности [Текст] / М. И. Кузнецов // Пренатальная диагностика. – 2002. – Т.1, № 4. – С. 291–293.

**112. Кузнецова, В. Н.** Региональный мониторинг врожденных пороков развития в Оренбургской области [Текст] / В. Н. Кузнецова, А. А. Вялкова, Л. Н. Лященко // Практическая медицина. – 2012. – Т. 56, № 1. – С. 89–91.

**113. Кулаков, В. И.** Пренатальная диагностика и лечение врожденных пороков развития на современном этапе [Текст] / В. И. Кулаков, Ю. Ф. Исаков, Ю. И. Кучеров // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2006. – Т. 51, № 6. – С. 63–65.

**114. Кулаков, В. И.** Репродуктивное здоровье населения России [Текст] / В. И. Кулаков // Гинекология. – 2007. – Т. 9, №1. – С. 6–9.

**115. Кулаков, В. И.** Беременность и роды при пороках развития плода [Текст] / В. И. Кулаков, И. А. Ушакова, Л. А. Мурашко // Акушерство и гинекология. – 2007. – №6. – С. 21–25.

**116. Кусова, С. А.** Ультразвуковая пренатальная диагностика врожденных пороков центральной нервной системы [Текст]: автореф. дис. ...канд. мед. наук / С. А. Кусова. – М, 2004. – 25 с.

**117. Кучеров, Ю. И.** Оказание хирургической помощи детям с пороками развития на базе перинатального центра [Текст] / Ю. И. Кучеров, Ю. В. Жиркова, Е. М. Хаматханова // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. – 2011. – № 2. – С. 9–14.

**118. Лазарева, К. И.** Частота и структура врожденных пороков развития у новорожденных Ростовской области и факторы риска их формирования [Электронный ресурс]: дис. ... канд. мед. наук / К. И. Лазарева. – Ростов-на-Дону, 2007.

**119. Лебедева, Р. Н.** Определение АФП и ХГЧ в диагностике врожденных пороков развития плода и онкозаболеваний [Текст] / Р. Н. Лебедева, О. Б. Дубленников // Научно-методический сборник ЗАО «Вектор-Бест». – М., 2004. – С. 31–33.

**120. Леонов, В. П.** Ошибки статистического анализа биомедицинских данных [Текст] // Международный журнал медицинской практики. – 2007. – Вып. 2. – С. 19–35.

**121. Лобзова, А. В.** Роль средовых факторов в формировании врожденных пороков развития [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А. В. Лобзова. – Бишкек, 2008. – 22 с.

**122. Мазур, Л. И.** Медико-социальные аспекты формирования врожденных пороков развития плода [Текст] / Л. И. Мазур, О. А. Абрамова // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2009. – Т.11, №1. – С. 890–894.

**123. Майсурадзе, Л. Г.** Особенности течения беременности и родов при обострении латентных форм ассоциированных генитальной герпесвирусной и цитомегаловирусной инфекцией [Текст]: дис. ... канд. мед. наук / Л. Г. Майсурадзе. – Барнаул, 2002. – 165 с.

**124. Макаров, О. В.** Диагностическое значение исследования амниотической жидкости при внутриутробном инфицировании [Текст] / О. В. Макаров, Л. В. Ковальчук, Л. В. Ганковская // Акушерство и гинекология. – 2003. – № 4. – С. 3–4.

**125. Макаров, О. В.** Современные представления о диагностике внутриутробной инфекции [Текст] / О. В. Макаров, И. В. Бахарева, А. Н. Таранец // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2006. – № 1. – С. 11–15.

**126. Макацария, А. Д.** Герпес и антифосфолипидный синдром у беременных [Текст] / А. Д. Макацария, О. Д. Долгушина // Акушерство и гинекология. – 2001. – №5. – С. 53–56.

**127. Максимова, С. М.** Влияние TORCH-инфекций (ВПГ-1, -2, ЦМВ) на формирование врожденных пороков развития у детей [Текст] / С. М. Максимова, И. Г. Самойленко, Н. В. Максимова // «Здоровье ребенка». – 2011. – Т. 32, № 5.

**128. Марапов, Д. И.** Совершенствование первичной профилактики врожденных пороков развития в Республике Татарстан [Текст]: дис. ... канд. мед. наук / Д. И. Марапов. – Казань, 2007. – 109 с.

**129. Марданова, А. К.** Генетический мониторинг врожденных пороков развития в республике Башкортостан [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А. К. Марданова. – Уфа, 2009. – 22 с.

**130. Марипова, Ж. А.** Влияние аэрогенного загрязнения формальдегидом на репродуктивную функцию женского организма и перинатальные исходы [Текст]: дис. ... канд. мед. наук / Ж. А. Марипова. – Бишкек, 2007. – 22 с.

**131. Махмутова, Ж. С.** Популяционно-генетический анализ полиморфизма гена метилентерагидрофолатредуктазы при дефектах невральной трубки в Казахской популяции [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Ж. С. Махмутова. – М., 2007. – 28 с.

**132. Маянский, А. Н.** Инфекционные взаимоотношения в системе «мать-плод» (часть I) [Текст] / А. Н. Маянский // Вопросы диагностики в педиатрии. – 2009. – Т. 1, № 4. – С. 12–19.

**133. Маянский, А. Н.** Инфекционные взаимоотношения в системе «мать-плод» (часть II) [Текст] / А. Н. Маянский // Вопросы диагностики в педиатрии. – 2009. – Т. 1, № 5. – С. 5–13.

**134. Медведев, М. В.** Пренатальная эхография [Текст] / М. В. Медведев. – М.: Реальное время, 2005. – 217 с.

**135. Медведева, С. В.** Анализ факторов риска врожденных пороков сердца у детей и подростков Амурской области [Текст] / С. В. Медведева, Т. В. Заболотских, Н. Б. Данилова // Дальневосточный медицинский журнал. Педиатрия. – 2015. – № 1. – С. 26–29.

**136. Минайчева, Л. И.** Генетико-эпидемиологическое исследование врожденных пороков развития в Сибирских популяциях: мониторинг, медико-генетическое консультирование, диспансеризация [Текст]: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Л. И. Минайчева. – Томск, 2014. – 50 с.

**137. Мурашко, Л. Е.** Содержание гомоцистеина, фолатов и витамина В12 в крови беременных с преэклампсией [Текст] / Л. Е. Мурашко, Л. З. Файзуллин, Ф. С. Бадоева // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 4. – С. 22-25.

**138. Мутафьян, О. А.** Пороки и малые аномалии сердца у детей и подростков. [Текст] / О. А. Мутафьян. – СПб, 2005. – С. 129–479.

**139. Нагорнева, С.В.** Анализ частоты выявления врожденных пороков развития у плодов за последние 5 лет (2013–2017) [Текст] / С. В. Нагорнева, В. С.



Прохорова, Е. В. Шелаева, А. М. Худовекова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2018. – Т. 67. – № 3. – С. 44–48.

**140. Нарциссова, Г. П.** Роль факторов риска пренатального периода в возникновении врожденных пороков сердца [Текст] / Г. П. Нарциссова, И. И. Волкова, О. А. Ленъко // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2014. – №5. – С. 39–43.

**141.** Национальный доклад о состоянии окружающей среды Кыргызстана 2000 г. [Текст] / Под ред. О. С. Рустембекова, Ж. Э. Беккулова. – Бишкек: Управление экологической стратегии и политики ДЭ и МОС, 2001. – 150 с.

**142. Никитин, А. И.** Экологически зависимые нарушения репродуктивной функции (Обзор литературы) [Текст] / А. И. Никитин // Репродуктивная медицина. – Алматы, 2013. – № 3. – С. 17–20.

**143. Николайдес, К.** Ультразвуковое исследование в 11-13 недель беременности [Текст] / К. Николайдес, А. Михайлов, Е. Некрасова. – СПб: ИД Петрополис, 2007. – 144 с.

**144. Никонов, А. П.** Цитомегаловирусная инфекция и беременность [Текст] / А. П. Никонов, О. Р. Асцатурова // Гинекология. – 2007. – № 9. – С. 1.

**145. Новикова, С. В.** Первичная профилактика врожденных пороков развития [Текст] / С. В. Новикова, Л. А. Жученко // РМЖ (Русский медицинский журнал). – 2015. – № 1. – С. 25.

**146. Овсова, О. В.** Клинико-эпидемиологический анализ и оценка факторов риска формирования врожденных пороков развития центральной нервной системы у детей [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук / О. В. Овсова. – Екатеринбург, 2007. – С. 27.

**147.** Организации Объединенных Наций (ООН): доклад о целях развития тысячелетия 2012. [Текст] / Организации Объединенных Наций, Нью-Йорк, 2012.

**148. Орджоникидзе, Н. В.** Генитальный герпес (этиология, патогенез, клиника, планирование беременности) [Текст] / Н. В. Орджоникидзе, В. П.

Тютюнник, П. А. Марченко // Акушерство и гинекология. – 2001. – № 3. – С. 61–63.

**149. Орехов, К. В.** Формирование системы иммунитета у детей с врожденными инфекциями [Текст] / К. В. Орехов, Л. Ю. Барычева. – Ставрополь, 2006. – 130 с.

**150.** Основы перинатологии [Текст] / Под ред. Н. П. Шабалова, Ю. В. Цвелева. – М.: МЕД пресс-информ, 2002. – С. 24–158.

**151. Островская, О. В.** Особенности лабораторной диагностики герпес-вирусных инфекций у беременных женщин [Текст] / О. В. Островская // Дальневосточный медицинский журнал. – 2016. – № 2. – С. 117–121.

**152. Павлова, И. А.** Источники и динамика загрязнения атмосферы Чуйской долины различными выбросами [Текст] / И. А. Павлова, А. О. Подрезов // Опасные метеорологические явления на территории Кыргызстана. Книга 2. Режим циркуляции атмосферы и загрязнение городов Чуйской долины. – Бишкек, 2003. – С. 22-24.

**153. Павлов, Г. В.** Введение в медицинскую генетику [Текст] / Г. В. Павлов, О. П. Ковтун, Н. В. Никитина. – Екатеринбург: Академкнига, 2004. – 288 с.

**154. Панкова, Е. Е.** Мониторинг врожденных пороков развития в Краснодарском крае [Текст] / Е. Е. Панкова, С. А. Матулевич, В. И. Голубцов // Кубанский научный медицинский вестник. – 2009. – № 1. – С. 79–82.

**155. Пасхина, И. Н.** Перинатальные инфекции и многоводие [Текст] / И. Н. Пасхина, Н. В. Орджоникидзе, Л. П. Пономарева // Акушерство и гинекология. – 2004. – № 3. – С. 5–8.

**156. Патрушев, А. В.** Оптимизация пренатальной диагностики ВПР на территории с низкой плотностью населения [Текст]: дис. ... канд. мед. наук / А. В. Патрушев. – Пермь, 2006. – 135 с.

**157. Передвигина, А. В.** Морфология последов плодов с врожденными пороками развития [Текст] / А. В. Передвигина, В. М. Чучков // Морфология. 2008. – № 2. – С. 104.

**158. Передвигина, А. В.** Частота, структура и факторы риска формирования врожденных пороков развития плода и новорожденного в Удмуртской Республике [Текст]: дис... канд. мед. наук / А. В. Передвигина. – Пермь, 2009. – 152 с.

**159. Площанская, О. Г.** Физиологические особенности течения беременности и родов у женщин, подвергшихся хроническому радиационному воздействию [Текст]: автореф. дис. ... канд. биол. наук / О. Г. Площанская. – Челябинск, 2002. – 18 с.

**160. Подрезов, А. О.** Экологические проблемы загрязнения атмосферы крупных городов и риск здоровью населения в Бишкеке и Оше [Текст] / А. О. Подрезов, И. А Павлова, Д. С. Евстигнеев // Вестник КРСУ. - 2004. – Т. 4, № 3. – С. 126-137.

**161. Попкова, Л. В.** Формирование врожденных пороков развития в условиях крупного промышленного города [Текст] / Е. В. Коськина, Н. Э. Калинина, В. М. Шелепанов // Мать и Дитя. - Кузбасс, 2003. - № 4 (15). – С. 31-36.

**162. Попкова, Л. В.** Научное обоснование комплексной системы профилактики врожденных пороков развития в регионе экологического неблагополучия [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Л. В. Попкова. - Кемерово, 2004. – 24с.

**163.** Пороки развития. Информационный бюллетень [Текст]. - Апрель. 2015. - № 37.

**164.** Перинатальные инфекции [Текст]: практическое пособие / под ред. А. Я. Сенчук, З. М. Дубоссарская. - М.: МИА. - 2005. – 318 с.

**165.** Пренатальная диагностика наследственных и врожденных болезней [Текст] / под ред. Э. К. Айламазян, В. С. Баранова. – Триада - X, 2006. – С. 11-148.

**166.** Пути снижения материнской и младенческой смертности. Казахстанский опыт [Текст] // Директор НЦАГиП МЗ РК д.м.н. Т. Кудайбергенов. - Москва, октябрь 2011.

**167. Пустотина, О. А.** Альфа-фетопротеин: значение в развитии беременности и прогнозировании осложнений у новорожденного [Текст] / О. А. Пустотина // Акушерство и гинекология. - 2006. - № 3. – С. 15-17.

**168. Рассел, Л. Б.** Действие излучений на внутриутробное развитие млекопитающих. [Текст] // Радиобиология. - Пер. с англ. - М., 2002.

**169. Раххал, З. Н.** Клинико-генетическое значение многоводия при врожденных пороках развития плода [Текст]: автореф. дис... канд. мед. наук / З. Н. Раххал. - М., 2005. – С. 19-25.

**170. Ревич, Б. А.** Последствия воздействия стойких органических загрязнений на здоровье населения: цикл лекций. [Текст] / Б. А. Ревич – М.: Джеймс, 2000. – 48 с.

**171. Ревич, Б. А.** «Горячие точки» химического загрязнения окружающей среды и здоровья населения России [Текст] / под ред. В. М. Захарова. - М.: Акрополь, 2007. – 82 с.

**172. Романова, З. А.** Комплексное изучение инвалидности вследствие врожденных аномалий системы кровообращения у детей и современные подходы к их реабилитации [Текст]: дис. ... канд. мед. наук / З. А. Романова. – М., 2014. – 175 с.

**173. Романовская, А. В.** Влияние гриппа на течение беременности, развитие плода и состояние здоровья новорожденного [Текст] / А. В. Романовская, В. В. Малеев, Н. Ф. Хворостухина // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2014. - № 2. - С. 49-53.

**174. Румянцева, П. О.** Статистические методы анализа в клинической практике. Часть 11. Анализ выживаемости и многомерная статистика [Текст] / П. О. Румянцева, В. А. Саенко, У. В. Румянцева, С. Ю. Чекин // Проблемы эндокринологии. - 2009. - № 6. - С.48-56.

**175. Рыбалкина, Л. Д.** Роль антропогенной нагрузки в формировании патологии репродуктивной системы. Прогнозирование и пути его профилактики [Текст] / Л. Д. Рыбалкина // Заключительный отчет НИР. - Бишкек, 2011. – 70 с.

**176. Садыбакасова, Г. К.** Эпидемиология цитомегаловирусной инфекции у беременных и детей, меры профилактики [Текст]: дис. ... д-ра мед. наук / Г. К. Садыбакасова. - Бишкек, 2015. – 234 с.

**177. Саифуллина, А. Р.** Анализ факторов риска развития врожденных септальных пороков сердца [Текст] / А. Р. Саифуллина, Л. В. Яковлева // Современные проблемы науки и образования. - 2012. - № 4. Электронный журнал. URL: [www.science-education.ru/104-6678](http://www.science-education.ru/104-6678).

**178. Самигуллина А.Э.** Анализ инвалидности при врожденных аномалиях в Кыргызской Республике [Текст] / А. Э. Самигуллина, Э. М. МаксUTOва, В. В. Жихарева // Педиатрия. - 2017. - № 2. –С. 182-186.

**179. Сандакова, Е. А.** Способ прогнозирования врожденных пороков развития плода у беременных в первом триместре беременности [Текст] / Е. А. Сандакова, Е. О. Гостева, В. В. Скрябина: Патент. № 2449283.

**180. Сафьянова, Т. В.** Клинико-эпидемиологический мониторинг краснухи у беременных в Алтайском крае [Текст] / Т. В. Сафьянова, В. И. Орлов, Н. В. Лукьяненко // Акушерство и гинекология. - 2011. – № 8. – С. 77-80.

**181. Сбитнева, В. Н.** Региональный мониторинг врожденных пороков развития в Оренбургской области [Текст] / В. Н. Сбитнева, Л. А. Глебова, А. В. Шабалдина // Практическая медицина. - Казань, 2010. - № 5. – С. 161.

**182. Сеидбекова, Ф. О.** Врожденные пороки развития мочеполовой системы у новорожденных в Баку [Текст] / Ф. О. Сеидбекова // Росс. вестник перин, и пед. - 2014. - № 4. – С. 78-79.

**183. Селютина, М. Ю.** Врожденные пороки развития как показатель экологического состояния окружающей среды [Текст] / М. Ю. Селютина, В. И. Евдокимов, Г. А. Сидоров // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2014. - Т. 26. - № 11 (182). – С. 173-177.

**184. Сидельникова, В. М.** Невынашивание беременности – современный взгляд на проблему [Текст] / В. М. Сидельникова // Акушерство и гинекология. - 2007. - № 5. – С. 24-27.

**185. Сидорова, И.С.** Особенности патогенеза эндотелиоза при преэклампсии [Текст] / И. С. Сидорова, Н. А. Никитина // Акушерство и гинекология. - 2015. - № 1. - С. 72-78.

**186. Симонова, Т. А.** Клинико-патогенетические аспекты формирования врожденных пороков развития плода [Текст]: автореф. дис... канд. мед. наук. / Т.А. Симонова. - Кемерово, 2007. – 22 с.

**187.** Скрининг врожденных пороков развития в ходе 1ого и 2ого триместра. IMMUNOTECH. 2012. – С. 4-14.

**188. Смирнова, А. Ю.** Пренатальная диагностика врожденных пороков развития плода и внутриутробная коррекция их осложнений (по материалам Приморского края [Текст]: дис... канд. мед. наук / А. Ю. Смирнова. – М., 2009. – 192 с.

**189. Соловьева, Г. В.** Генетический груз в структуре младенческой смертности: оценка, динамика, перспективы. [Текст] / Г. В. Соловьева, Т. Е. Серебренникова // Практическая медицина. - 2013. - № 6 (75). – С. 100-102.

**190. Сопрунова, И. В.** Клинико- эпидемиологические и профилактические аспекты врожденных пороков развития центральной системы на территории Астраханской области [Текст]: автореф. дис... канд. мед. наук / И. В. Сопрунова. – Саратов, 2012. – 23 с.

**191. Стародубов, В. И.** Охрана здоровья матери и ребенка как приоритетная проблема современной России [Текст] / В. И. Стародубов, И. С. Цыбульская, Л. П. Суханова // Современные медицинские технологии. - 2009. – №2. – С. 11-16.

**192. Стыгар, А. М.** Эхографическая оценка пищеварительной системы плода [Текст]: дис... д-ра мед. наук / А. М. Стыгар. – М., 2000. – 163 с.

**193. Сувернева, А. А.** К вопросу об интранатальной гибели плода [Текст] / А. А. Сувернева, А. А. Буткеева, Е. Х. Сапахова // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. - 2014. - № 2. – С. 135-137.

**194. Супрун, С.В.** Анемические состояния у беременных женщин (клинико-патогенетические аспекты, исходы) [Текст] / С.В. Супрун, В. К. Козлов // Хабаровск: Арно, 2013. - 304 с.

**195. Сучко, С. В.** Герпесвирусная инфекция: особенности взаимодействия вируса с системой противовирусного иммунитета [Текст] / С. В. Сучков, Р. Р. Маматказина, Н. Е. Черепихина // Вопросы гинекол., акуш. и перин. - 2007. - Т. 6, № 3. – С. 73-80.

**196. Талипова, З. К.** Серологические маркеры в скрининге пренатальной патологии [Текст] / З. К. Талипова, Э. А., Имельбаева А. К. Марданова // Клинико-лабораторная диагностика. - 2005. - № 10. – С. 16.

**197.** Тератология человека. Руководство для врачей [Текст] / И. А. Кириллова, Г. И. Кравцова, Г. В. Кручинский / под ред. Г. И. Лазюка. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 1991. – 18-46 с.

**198. Трубникова, Л. И.** Диагностическая ценность комплексного исследования врожденных пороков развития центральной нервной системы плода [Текст] / Л. И. Трубникова, Р. Р. Азизова, В.Д. Таджиева // Ульяновский мед. биол. журнал. - 2012. - № 3. – С. 55-58.

**199. Торубаров, С. Ф.** Оценка оказания качественной медицинской помощи в учреждениях родовспоможения системы Федерального медико-биологического агентства России [Текст] / С. Ф. Торубаров, И. А. Буренкова, И. А. Чернышев [Текст] // Вестник Тамбовского государственного университета. Серия: Естественные и технические науки. – 2013. - Т. 18, № 6. – С. 3325-3326.

**200. Турица, А. А.** Врожденные пороки сердца (эпидемиология, принципы профилактики) [Текст]: дис. ... канд. мед. наук / А. А. Турица. – М., 2002. – 130 с.

**201. Умарбаева, Д. А.** Клинико-морфометрические изменения плаценты при врожденных пороках развития плода [Текст]: автореф. дис...канд. мед. наук / Д. А. Умарбаева. - Бишкек, 2012. – 22 с.

**202. Устинова, О. Ю.** Влияние факторов среды обитания на формирование врожденных аномалий развития у детей, проживающих в зоне воздействия предприятий нефтеперерабатывающего комплекса [Текст] / О. Ю. Устинова, И. А. Пермьяков // Вестник Пермского университета. - 2012. – № 1. – С. 64-67.

**203. Ушакова, И. А.** Оптимизация тактики ведения беременности и родов у женщин с врожденными аномалиями желудочно-кишечного тракта и брюшной стенки плода [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук / И. А. Ушакова. - М. 2009. – 24 с.

**204. Фалюш, Л. Н.** Факторы риска врожденных пороков сердца [Текст] / Л. Н. Фалюш, В. В. Флоренцев // Бюллетень Восточно - Сибирского научного центра СО РАМН. - 2010. – № 6 (76), ч. 2. – С. 67-69.

**205. Филиппова, М. О.** Десятилетний опыт пренатальной диагностики в генетической клинике [Текст] / М. О. Филиппова, Л. П. Назаренко, С. Л. Вовк // Медицинская генетика. – 2002. - Т. 1, № 3. – С. 145-148.

**206. Филиппов, О. С.** Комплексное изучение факторов, влияющих на возникновение врожденных пороков развития [Текст] / О. С. Филиппов, А. А. Казанцева // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2004. - № 1. – С. 37-40.

**207. Хаматханова, Е. М.** Пути совершенствования качества медицинской помощи при врожденных пороках развития [Текст] / Е. М. Хаматханова, Ю. И. Кучеров, О. Г. Фролова // Акушерство и гинекология. – 2011. - № 4. – С. 79-84.

**208. Хартанович, М. А.** О коллекции монстров Кунсткамеры Императорской Академии Наук XVIII века: от собирания до научного осмысления [Текст] / М. А. Хартанович, М. А. Радзюн // Историко-биологические исследования. - 2017. - № 2. – С. 37-50.

**209. Цветкова, А. С.** Организационные основы профилактики врожденных пороков развития и наследственных болезней в условиях Центра планирования семьи и репродукции [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А. С. Цветкова. – М., 2010. – 24 с.

**210. Цейцель, Э.** Первичная профилактика врожденных дефектов: поливитамины или фолиевая кислота? [Текст] / Э. Цейцель // Гинекология. - 2012. – № 5. – С. 38–46.

**211. Цинзерлинг, В. А.** Перинатальные инфекции (вопросы патогенеза, морфологической диагностики и клинико-морфологических сопоставлений):



практ. рук. для врачей [Текст] / В. А. Цинзерлинг, В. Ф. Мельникова. - СПб.: Элби-СПб., 2002. – 352 с.

**212. Цуркан, С. В.** Стратегии популяционной профилактики врожденной патологии [Текст] / С. В. Цуркан // Казанский медицинский журнал. - 2011. - Т. 92, № 3. – С.449-452.

**213. Чудинова, М. И.** Пренатальная диагностика в практике акушера-гинеколога [Текст] / М. И. Чудинова, Г. У. Асымбекова, Т. А. Сарымсакова // Вестник КРСУ. - 2017. – Т. 17, № 7. - 80-87.

**214. Черненко, Ю.В.** Врожденные пороки развития плода и новорожденного по данным Перинатального центра Саратовской области [Текст] / Ю. В. Черненко, В. Н. Нечаев, Е. В. Каткова //Саратовский научно-медицинский журнал. – 2016. Т. 12, № 3. – С. 393-398.

**215. Черняева, Т. К.** Влияние химического загрязнения окружающей среды на риск развития врожденных аномалий [Текст] / Т. К. Черняева, Н. А. Тихомирова // Медицинский альманах. - 2009. - № 2. – С. 176-177.

**216. Шабалдин, А. В.** Ассоциации материнских HLADRB с риском формирования у их детей септальных врожденных пороков [Текст] / А. В. Шабалдин, А. В. Цепокина, Н. А. Литвинова // Мать и дитя. - Кузбасс, 2016. -№ 2. – С. 15-19.

**217. Шаповаленко, С. А.** Комплексная диагностика и лечение плацентарной недостаточности у беременных на разных стадиях гестации [Текст] / С. А. Шаповаленко // Вестник Росс. ассоц. акуш и гинек. – 2001. – № 2 – С. 43–47.

**218. Шаршенов, А. К.** Прогнозирование перинатальной смертности и обоснование технологии ее снижения [Текст]: дис... д-ра мед. наук / А. К. Шаршенов. - Бишкек, 2001. – С. 178-181.

**219. Шаршенов, А. К.** Репродуктивная функция женщин и перинатальные потери в условиях экологического неблагополучия [Текст] / А. К. Шаршенов, Р. Р. Тухватшин. - Бишкек, 2001. – 48-52 с.

**220. Шахнабиева, С. М.** Мониторинг больных с врожденными пороками сердца до и после хирургической коррекции и пути его оптимизации [Текст]: дис. ... канд. мед. наук / С. М. Шахнабиева. - Бишкек, 2015. – 107 с.

**221. Шевченко, А. А.** Врожденные пороки развития центральной нервной системы: клиничко-неврологические аспекты и проблемы пренатальной диагностики [Текст] / А.А. Шевченко // Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. - 2014. - № 2 (8). – С. 34-53.

**222. Шерстнева, О. В.** Совершенствование ультразвуковой пренатальной диагностики врожденных пороков развития центральной нервной системы [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук / О. В. Шерстнева. - Н. Новгород, 2012. – С. 11.

**223. Шмагель, К. В.** Иммуитет беременной женщины [Текст] / К. В. Шмагель, В. А. Черешнев. - М.: Медицинская книга. - Н. Новгород, 2003. – 89 с.

**224. Эсетов, М. А.** Ультразвуковая диагностика врожденных пороков развития в раннем сроке беременности [Текст]: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / М. А. Эсетов. - М., 2007. – 41 с.

**225. Alby, C.** Clinical, genetic and neuropathological findings in a series of 138 fetuses with a corpus callosum malformation [Text] / C. Alby, V. Malan, L. Boutaud // Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. - 2016. – Vol. 106, N 1. – P. 36-46.

**226. Asindi, A. A.** Congenital malformation of the gastrointestinal tract in Aseer region, Saudi Arabia [Text] /Asindi AA, Al-Daama SA, Zayed MS // Saudi Med J 23:1078-82. 2002

**227. Aliberti, J.** Molecular mimicry of a CCR5 binding-domain in the microbial activation of dendritic cells [Text] / J. Aliberti, J. G. Valenzuela, V. B. Carruthers // Nature Immunol. – 2003. – N 4. – P. 485-490.

**228. Amar Taksande.** Congenital malformations at birth in Central India: A rural medical college hospital based data [Text] / Amar Taksande, Krishna Vilhekar, Pushpa Chaturvedi // Indian J Hum Genet. – 2010. – Vol. 16, N 3. – P. 159–163.

**229. Anderson, D.** Men are mediated toxicity [Text] / D. Anderson, T. Schmid, E. Baumgartner // Asian Journal of Andrology. – 2014. – Vol.16, N1. – P. 81-88.

**230. Baer, R. J.** Outcomes of pregnancies with more than one positive prenatal screening result in the first or second trimester [Text] / R. J. Baer, R. J. Currier, M. E. Norton // *Prenat Diagn.* – 2015. – Vol. 35, N12. – P. 1223-1231.

**231. Bailey, L. B.** Folic acid supplementation of congenital heart defects, orofacial clefts, multiple births, and miscarriage [Text] / L. B. Bailey, R. J. Berry // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2005. - Vol. 81, N 5. - P. 1213S-1217S.

**232. Bengt, Källén.** Congenital malformations in infants whose mothers reported the use of folic acid in early pregnancy in Sweden. A prospective population study [Text] / Bengt Källén // *Congenital Anomalies.* – 2007. - Issue 4. - Volume 47. – P. 119–124.

**233. Benn, P. A.** Combined second-trimester biochemical and ultrasound screening for Down syndrome [Text] / P. A. Benn, L. M. Kaminsky, J. Ying // *Obstet. Gynecol.* - 2002. Vol. 100, N 6. - P. 1168- 176.

**234.** Birth Defects." December 15, 2015. Checked on January 17, 2016.

**235. Botto, L. D.** International retrospective cohort study of neural tube defects in relation to folic acid recommendations: are the recommendations working? [Text] / L. D. Botto, A. Lisi, E. Robert- Gnansia // *Brit. Med. J.* – 2005. - N 330. - P. 571.

**236. Bradley, Robert H.** "S S C D" [Text] / H. Bradley Robert, F. Corwyn Robert // *Annual Review of Psychology.* – 2002. – Vol. 53, N 1. – P. 371-399.

**237.** Brain calcification, nonarteriosclerotic. *MedicineNet.com.* Checked December 7, 2014.

**238. Calzolari, E.** Epidemiology of multiple congenital anomalies in Europe: a EUROCAT population-based registry study [Text] / E. Calzolari , I. Barisic , M. Loane, J. Morris // *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* – 2014. – Vol. 100, N 4. – P. 270-276.

**239. Callen, K. O.** Screening for congenital fetal anomalies in low risk pregnancy: the Kenyatta National Hospital experience. *BMC. Pregnancy and Childbirth.* 2018.18:180. <https://doi.org/10.1186/s12884-018-1824-z>.

**240. Carmona, R. H.** The global challenges of birth defects and disabilities [Text] / R. H. Carmona, J. B. Cantey // *Lancet.* 2005. - Vol. 366. - P. 1144-1146.

- 241. Cheeran, M. C. J.** Neuropathogenesis of Congenital Cytomegalovirus Infection: Disease Mechanisms and Prospects for Intervention [Text] / M. C. J. Cheeran, M. R. Lokensgard // *Schleiss Clin Microbiol Rev.* – 2009. – Vol. 22. – P. 99-126.
- 242. Clark, J. D.** Socioeconomic status and orofacial clefts in Scotland 1989 to 1998. [Text] / J. D. Clark, P. A. Mosey, L. Sharup // *Cleft Palate Craniofac.* – 2003. – Vol. 40, N 5. – P. 481-485.
- 243. Cortés, F.** Wheat flour fortification with folic acid: changes in neural tube defects rates in Chile [Text] / F. Cortés, C. Mellado, R. A. Pardo // *Am J Med Genet A.* – 2012. – Vol. 158A, N 8. – P. 1885-1890.
- 244. Corsello, G.** Congenital malformations. [Text] / G. Corsello, M. Giuffrè // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2012 Apr; 25 Suppl 1:25-9.
- 245. Czeizel A.** The primary prevention of birth defects: Multivitamins or folic acid? [Text] / A. Czeizel // *Pediatrics.* 2004. - Vol. 1, N 1. - P. 50-61.
- 246. Czeizel, A. E.** Experience of the Hungarian Preconception Service between 1984 and 2010 [Text] / A. E. Czeizel // *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.* – 2012. – Vol. 161, № 1. – P. 18-25.
- 247. De Laveaucoupet, O.** Fetal magnetic resonance imaging (MRT) of ischemic brain injury [Text] / O. De Laveaucoupet, F. Audibert, F. Guis // *Prenat Diagn.* 2001. - Vol. 21, N 9. - P. 729-736.
- 248.** Diagnosis of congenital CMV infection [Text] // *Mem Inst Oswaldo Cruz.* – 2009.
- 249.** Diagnosis of congenital toxoplasmosis: prenatal and neonatal evaluation of methods used in Toulouse University Hospital and incidence of congenital toxoplasmosis [Text] / M. H. Bessires, A. Berrebi, S. Cassaing [et al.Ъ] // *Mem Inst Oswaldo Cruz.* – 2009. – Vol. 104. – N 2. – P. 389-392.
- 250. Dolk, H.** EUROCAT: 25 years of European surveillance of congenital anomalies [Text] / H. Dolk // *Arch Dis Child Fetal Neonatal Edition.* – 2005. - N 90. - P. 355-358.

**251. Dolk, H.** The prevalence of congenital anomalies in Europe [Text] / H. Dolk, M. Loane, E. Garne // Adv Exp Med Biol. – 2010. – Vol. 686. – P. 349-364.

**252. Dunkelberger, J. R.** Role and mechanism of action of complement in regulating T cell immunity. [Text] / J. R. Dunkelberger, W.C. Song // Mol Immunol. – 2010. – Vol. 47, N 13. – P. 2176-2186.

**253. EUROCAT.** Report 8: Surveillance of congenital anomalies in Europe. University of Ulster. – 2002.

**254. EUROCAT. Folic Acid Working Group.** Preventing Neural Tube Defects in Europe: Population Based Study [Tekst] / A. Busby, L. Abramsky, H. Dolk et al. // Brit. Med. J. 2005. - N 330. - P. 574-575.

**255. EUROCAT.** Special Report: Review of Environmental Risk Factors for Congenital Anomalies / EUROCAT Central Registry. University of Ulster, 2006. -267 p.

**256. EUROCAT.** Специальный доклад (2012): Врожденные аномалии являются одной из основных групп редких заболеваний. EUROCAT Центральный реестр [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.eurocat-network.eu/content/Special-Report-Major-Group-of-Mainly-Rare-Diseases.pdf>. 2014.

**257. EUROCAT.** EUROCAT статистического мониторинга –2006. Доклад 2009. предметно на: <http://www.eurocat.ulster.ac.uk>.

**258. Frias, J. L.** Commentary on Bendectin and birth defects: hopefully, the final chapter [Text] / J. L. Frias // Birth Defects Res. – 2003. – Vol. 67:79-87.

**259. Frias, J. L.** Infrequently Studied Congenital Anomalies as Clues to the Diagnosis of Maternal Diabetes Mellitus [Text] / J. L. Frías, J. P. Frías, P. A. Frías // Am J Med Genet A. – 2007. – Vol. 143A, N. 24. – P. 2904-2909.

**260. Fung, A.** Impact of Prenatal Risk Factors on Congenital Heart Disease in the Current Era [Text] / A. Fung, C. Manlhiot, S. Naik // J Am Heart Assoc. – 2013. – Vol. 2, N 3. – e00006410.

**261. Gaytant, M. A.** Congenital cytomegalovirus infection review of the epidemiology and outcome [Text] / M. A. Gaytant, E. A. Steegers // Obstet Gynecol Surv. – 2002. – Vol. 57, N 4. – P. 245–256.

**262. Giannoulis, C.** Toxoplasmosis during pregnancy: a case report and review of literature [Text] / C. Giannoulis, B. Zournatzi, A. Giomisi // Hippokratia. – 2008. – Vol. 12, N 3. – P. 139–143.

**263. Gill, S. K.** Association between maternal age and birth defects of unknown etiology: United States, 1997–2007 [Text] / S. K. Gill, C. Broussard, O. Devine // Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. – 2012. – Vol. 94, N 12. – P. 1010–1018.

**264.** Global, regional and national age-specific sexual causes of all causes and specific causes of mortality for 240 causes of death, 1990-2013: systematic analysis for the global burden of disease research 2013 [Text] // Lancet. – Vol. 385, N 9963. – P. 117–171.

**265.** Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 [Text] // Lancet. – 2016. – Vol. 388, N 10053. – P. 1459-1544.

**266. Haeusler, M. C.** Prenatal ultrasonographic detection of gastrointestinal obstruction: results from 18 European congenital anomaly registries [Text] / M. C. Haeusler // Prenat Diagn. – 2002. – Vol. 22, N 7. – P. 616–623.

**267. Hartmann, S.** The impact of retinoic acid in non-pregnant women after consuming high vitamin A with liver food [Text] / S. Hartmann, O. Brørs, J. Bock // J International de Vitaminologie et de de Nutrition. – 2005. – Vol. 75, N 3. – P. 187–194.

**268. Haq, F. U.** Risk factors predisposing to congenital heart defects [Text] / F. U. Haq, F. Jalil, S. Hashmi // Ann Pediat Cardiol. – 2011. – Vol. 4, N 2. – P. 117–121.

**269. Hinton, R. B.** Congenital heart disease: genetic causes and developmental insights [Text] / R. B. Hinton, K. E. Yutzey, D. W. Benson // Progress in Ped Cardiol. – 2005. – Vol. 20. – P. 101–111.

**270. Hinton, R. B.** Genetic and Environmental Factors Contributing to Cardiovascular Malformation: A Unified Approach to Risk [Text] / R. B. Hinton // J Am Heart Assoc. – 2013. – Vol. 2, N 3. – e000292.

**271. Hinze, A.** Reproductive and Contraceptive Counseling Received by Adult Women with Congenital Heart Disease: A Risk-based Analysis [Text] / A. Hinze, S. Kutty, H. Sayles // Congenital Heart Disease. – 2013. – Vol. 8, N 1. – P. 20–23.

**272. Holmes, L. B.** The teratogenicity of anticonvulsant drugs [Text] / L. B. Holmes, E. A. Harvey, B. A. Coull // N Engl J Med. – 2001. – Vol. 344, N 15. – P. 1132–1138.

**273. Hunt, Jr.** Teratogenicity of high vitamin A [Text] / Jr. Hunt // N Engl J Med. – 1996. – Vol. 334, N 18. – P. 1197–1200.

**274.** International Variation of the C677T Allele of MTHFR [Text] / R. Tenconi, G. Scarano, S. Bianca // Abstracts of Collaborative Meeting IC for BDMS and Eurocat. – Praha, 2001. – P. 5.

**275. Jeffery, J.** Genes and brain malformations associated with abnormal neuron positioning [Text] / J.J. Moffat, M. Ka, E. M. Jung // Mol. Brain. – 2015. – Vol. 8, N 1. – P. 72.

**276. Jenkins, K. J.** Noninherited Risk Factors and Congenital Cardiovascular Defects: Current Knowledge A Scientific Statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young [Text] / K. J. Jenkins, A. Correa, J. A. Feinstein // Endorsed by the American Academy of Pediatrics. – Circulation. – 2007. – Vol. 115, N 23. – P. 2995–3014.

**277. Dicke, J. M.** Teratology: principles and practice [Text] / J. M. Dicke // Clin North Am. – 1989. – Vol. 73, N 3. – P. 567–582.

**278. Keeley, J.** Spontaneous mutations are major cause of congenital heart disease Public release date [Text] / J. Keeley. – 2013. – <http://www.eurekalert.org/>

**279. Kirk, A.** Survival of Infants with Neural Tube Defects in the Presence of Folic Acid Fortification [Text] / A. Kirk, J. L. Mills, A. S. Whitehead // Pediatrics. – 2006. – Vol. 117, N 3. – P. 803–813.

**280. Knowles, R. L.** Patient-reported quality of life outcomes for children with serious congenital heart defects [Text] / R. L. Knowles, T. Day, A. Wade // Arch Dis Child. – 2014. – Vol. 99. – P.413–419.

**281. Kumari, O.** Prevalence and Pattern of Congenital Musculoskeletal Anomalies: A Single Centre Study [Text] / O. Kumari, V. Singh // J Clinical Diagn Research. – 2018. – Vol. 12, N 1. – QC16-QC19.

**282. Lazzarotto, T.** Diagnosis and prognosis of congenital CMV infection: A case report and review of the literature [Text] / T. Lazzarotto, L. Gabrielli, B. Guerra // Scand J Clin Lab Invest Suppl. – 2014. – Vol. 244. – P. 34–40.

**283. Lei, U.** Reproductive factors and extreme levels of maternal serum alpha-fetoprotein: a population-based study [Text] / U. Lei, J. T. Wohlfatr, P. Cristens // Obstet Gynecol Scand. – 2004. – Vol. 83, N 12. – P. 1147–1151.

**284. Loane, M.** Paper 4: EUROCAT statistical monitoring: identification and investigation of ten-year trends of congenital anomalies in Europe [Text] / M. Loane, H. Dolk, A. Kelly // Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. – 2011. – Vol. 91, Suppl 1. – S. 31–43.

**285. Macklon, N. S.** Conception to ongoing pregnancy the black box of early pregnancy loss [Text] / N. S. Macklon, J. P. Geraedts, B. S. Fauser // Hum Reprod Update. – 2002. – Vol.8, N 4. – P. 333–343.

**286. Malik, S.** Maternal smoking and congenital heart defects [Text] / S. Malik, M. A. Cleves, M. A. Honein // Pediatrics. – 2008. – Vol. 121, N 4. – P. 810–816.

**287. McKusick, V. A.** A 60-year tale of spots, maps, genes [Text] / V. A. McKusick // Annu Rev Genomics Hum Genet. – 2006. – Vol.7. – P. 1–27.

**288. McLeod, R.** Why prevent, diagnose and treat congenital toxoplasmosis? [Text] / R. McLeod, A. R. Khan, G. A. Noble // Mem Inst Oswaldo Cruz. – 2009. – Vol. 104, N 2. – P. 320–344.

**289. Meijer, W. M.** Differences in folic-acid policy and the prevalence of neural-tube defects in Europe; recommendations for food fortification in a EUROCAT report [Text] / W. M. Meijer, H. E. de Walle // Fetal Diagn Ther. – 2005. – Vol. 149, N 46. – P. 2561–2564.

**290. Miller, E. A.** National Birth Defects Prevention Study Maternal exposure to tobacco smoke, alcohol and caffeine, and risk of anorectal atresia [Text] / E. A. Miller,



S. E. Manning, S. A. Rasmussen // Paediatr Perinat Epidemiol. – 2009. – Vol. 23, N 1. – P. 9–17.

**291. Moretti, M. E.** Maternal hyperthermia and the risk for neural tube defects in offspring: Systematic review and meta-analysis [Text] / M. E. Moretti, B. Bar-Oz, S. Fried // Epidemiology. – 2005. – Vol. 16, N 2. – P. 216–219.

**292. Nicolaides, K.** Screening for chromosomal defects [Text] / K. Nicolaides // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2003. – Vol. 21, N 5. – P. 313–321.

**293. Nigro, G.** Passive immunization during pregnancy for congenital cytomegalovirus infection [Text] / G. Nigro, S.P. Adler, La Torre R // N Engl J Med. – 2005. – Vol. 353, N 13. – P. 1350–1362.

**294. Novotna, M. P.** Your doing teratologie: příčiny mechanizmy vzniku vrozených vad. – Prague: Carolinum Press, 2010.

**295. Olney, R. S.** Trends in neural tube defect prevalence, folic acid fortification, and vitamin supplement use [Text] / R. S. Olney, J. Mulinare // Semin Perinatol. – 2002. – Vol. 26, N 4. – P. 277–285.

**296. Ornoy, A.** Fetal effect of primary and secondary cytomegalovirus infection in pregnancy [Text] / A. Ornoy, O. Diav-Citrin / A. Ornoy // Reprod Toxicol. – 2006. – Vol. 21, N 4. – P. 399–409.

**297. Opitz, J. M.** Introduction: Development and malformation [Text] / J. M. Opitz // Am J Med Genet. – 2002. – Vol. 115, N 4. – P. 203–205.

**298. Pascual-Castroviejo, I.** Congenital cytomegalovirus infection and cortical/subcortical malformations [Text] / I. Pascual-Castroviejo, S. I. Pascual-Pascual, R. Velazquez-Fragua // Neurologia. – 2012. – Vol. 27, N 6. – P. 336–342.

**299. Parveen, T.** Congenital Anomalies Attending at Fetomaternal Wing of Bangabandhu Sheikh Mujib Medical University, Dhaka, Bangladesh [Text] / T. Parveen, M. G. Hafiz, S. Akther // J Pediatr Neonatal Care. – 2018. – Vol. 8, N 1. – P. 1–5.

**300. Patel KG, Chaudhary C.** Study of congenital malformations in newborns: a hospital based prospective study [Text] / K. G. Patel, C. Chaudhary // Int J Contemp Pediatr. – 2017. – Vol. 4, N 4. – P. 1409-13.

**301. Game, E.** Prenatal diagnostic procedures in pregnancies with congenital malformations in 14 Regions of Europe [Text] / E. Game, M. Loane, C. de Vigan // *Prenat Diagn.* – 2008. – Vol. 24, N 11. – P. 908–912.

**302. Gaytant, M. A.** Congenital cytomegalovirus infection review of the epidemiology and outcome [Text] / M. A. Gaytant, E. A. Steegers // *Obstet Gynecol Surv.* – 2002. – Vo. 57, N 4. – P. 245–256.

**303. Raats, Monique** (1998). *Changing views*. London: Health education. p. 11. ISBN 0-7521-1231-7.

**304. Richard-Tremblay, A. A.** Annual Trends in Use of Periconceptional Folic Acid and Birth Prevalence of Major Congenital Malformations [Text] / A. A. Richard-Tremblay, O. Sheehy, A. Berard // *J Current Drug Safety.* – 2013. – Vol. 8, N 3. – P. 153–161.

**305. Robert-Gangneux, F.** Epidemiology of and Diagnostic Strategies for Toxoplasmosis / F. Robert-Gangneux, M.-L. Dardé // *Clin Microbiol Rev.* – 2012. – Vol. 25, N 2). – P. 264–296.

**306. Rodier, P.** The early origins of autism [Text] / P. Rodier // *Scientific American.* – 2000. – № 282. – P. 56–63.

**307. Sankar, V.** Pattern of congenital abnormalities in a tertiary hospital and its impact on neonatal mortality [Text] / V. Sankar, T. Uma, S. George // *Indian Journal Child Health.* – 2017. – Vol. 4, N 4. – P. 599–602.

**308. Shen, C.** Relationship between prognosis of biliary atresia and infection of cytomegalovirus [Text] / C. Shen, S. Zheng, W. Wang // *World J Pediat.* – 2008. – Vol. 4, N 2. – P. 123–126.

**309. Soheir, S.** Study of congenital malformations in infants and children in Menoufia governorate [Text] / S. Soheir, A. AbouEl-EllaMaha, M. TawfikWafaa Moustafa // *Egyptian Journal of Medical Human Genetics.* 2018. <https://doi.org/10.1016/j.ejmhg.2018.04.002>.

**310. Spenser, K.** Aneuploidy screening in the first trimester [Text] / K. Spenser // *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* – 2007. – Vol. 145C, N 1. – P. 18–32.

**311. Tailoring, A.** Father's age and reproductions [Text] / A. Tailoring, E. Nieschlag // Hum Reprod Update. – 2009. – Vol. 16, N 1. – P. 65–79.

**312. Van der Linde, D.** Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systematic review and meta-analysis [Text] / D. Van der Linde, E. E. Konings, M. A. Slager // J Am Coll Cardiol. – 2011. – Vol. 58, N 21. – P. 2241–2247.

**313. Ville, I.** Prenatal diagnosis: From policy to practice. Two distinct ways of managing prognostic uncertainty and anticipating disability in Brazil and in France [Text] / I. Ville, V. Mirlesse // Soc Sci Med. – 2015. – Vol. 141. – P. 19–26.

**314. Visseren, F. L.** Procoagulant activity of endothelial cells after infection with respiratory viruses [Text] / F. L. Visseren // Tromb Haemost. – 2000. – Vol. 84, N 2. – P. 319–324.

**315. Vos, A. A.** Deprived neighborhoods and adverse perinatal outcome: a systematic review and meta-analysis [Text] / A. A. Vos, A. G. Posthumus, G. J. Bonse // Acta Obstet Gynecol Scand. – 2014. – Vol. 93, N 8. – P. 727–740.

**316. Waller, D. K.** National Birth Defects Prevention Study Prepregnancy obesity as a risk factor for structural birth defects [Text] / D. K. Waller, G. M. Shaw, S. A. Rasmussen // Arch Pediatr Adolesc Med. – 2007. – Vol. 161, N 8. – P. 745–750.

**317. Wellesley, D.** Contribution of ultrasonographic examination to the prenatal detection of trisomy 21: experience from 19 European registers [Text] / D. Wellesley, C. De Vigan, N. Baena // Ann Genet. – 2004. – Vol. 47, N 4. – P. 373–380.

**318. Weng, R.** Prenatal diagnosis and prognosis assessment of congenital choledochal cyst in 21 cases [Text] / R. Weng, W. Hu, S. Cai // J Obstet Gynaecol. – 2016. – Vol. 36, N 3. – P. 324–327.

**319. Whitby, N.** Low field strength magnetic resonance imaging of the neonatal brain [Text] / N. Whitby, M. N. Paley, M. F. Smith // Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. – 2003. – Vol. 88, N 3. – P. 203–208.

**320. Wilson, R. D.** Prenatal screening, diagnosis, and pregnancy management of fetal neural tube defects [Text] / R. D. Wilson, F. Audibert, J. A. Brock // J Obstet Gynaecol Can. – 2014. – Vol. 36, N 10. – P. 927–942.

**321. Witters, I.** Early onset asymmetrical intrauterine growth retardation with fetal hypokinesia and variable expression of acral and genitourinary malformation [Text] / I. Witters, P. Moerman, F.A. van Assche // J Med Genet. – 2003. – Vol. 40, № 1. – P. 91–94.

**322. Youd, P.** CMV infection and thrombosis: a causative association [Text] / P. Youd, J. Main, E. Jackson // J Infect. – 2003. – Vol. 46, N 2. – P. 141–143.

**323. Zheng, I. Y.** Intrauterine Infections and Birth Defects [Text] / I. Y. Zheng, T. Zhang, Y. F. Wang // Biomed Environ Sci. – 2004. – Vol. 17. – P. 476–491.

**324. Zhu, L.** National neural tube defects prevention program in China [Text] / L. Zhu, H. Ling // Food Nutr Bull. – 2008. – Vol. 29, Suppl 2. – S196–204.

**325. Zhu, J. L.** "Father's age and congenital malformations" [Text] / J. L. Zhu, C. Mad, M. senVestergord // Human Reproduction. – 2005. – Vol.20, N 11. – P. 3173 – 3177.

Акты внедрения

«УТВЕРЖДАЮ»

Главный врач ЦСМ №8,

Ш. Ш. Ш.

2018 г.

АКТ

о реализации научных результатов, полученных в докторской диссертации Джаманкуловой Ф.С. на тему: «**Врожденные пороки развития плодов и новорожденных у женщин в современных условиях Кыргызской Республики**»

Комиссия в составе: председателя –главного врача, Шакеевой А.М., членов комиссии: зам. глав врача по педиатрической службе Сариевой А.Д., ответственной по акушерству и гинекологии Толубаевой Г.Ж., свидетельствуют о том, что при разработке алгоритма и программы прогнозирования, профилактики и пренатальной диагностики врожденных пороков у плода были реализованы следующие **научные результаты**, полученные в докторской диссертации Джаманкуловой Ф.С.:

1. Установлено, что суммарная частота ВПР составляет по Республике 16,1, а в г. Бишкек 36,9 на 1000 новорожденных. Прогнозирована тенденция роста частоты ВПР в Республике. Прогнозирование частоты ВПР методом линейной регрессии выявил коэффициент линейного тренда +0,658, подтверждающий его дальнейший рост в стране.
2. Определено, что в структуре ВПР плодов преобладают множественные пороки, пороки развития центральной нервной системы и лимфатической системы, у новорожденных – пороки развития сердца и костно-суставной системы. Впервые определена частота пороков обязательного учета.
3. Установлено, что ведущими факторами риска развития врожденных пороков плода и новорожденных являются медико – социальные факторы: ОРВИ с лихорадкой в раннем сроке беременности, отсутствие профилактики фолиевой кислотой, соматическое заболевание женщин анемией, осложнения беременности патологическими изменениями количества околоплодных и плацентарных оболочек.

4. Установлена инфекционная этиология развития врожденных пороков плода, характеризующаяся преобладанием в общей причине врожденных пороков развития краснухи и уреаплазмы.

5. Подтверждена высокая теснота связи уровня охвата беременных женщин УЗИ и выявляемости врожденных пороков развития, а также диагностическая значимость уровней сывороточных маркеров дефекта зародка нервной трубки плода во втором триместре беременности.

6. Научно обоснована и разработана математическая модель определения риска развития врожденных пороков развития у плода. Разработанная прогностическая модель для определения вероятности ВПР плода на основе мультирегрессионного анализа позволяют в 80,0% случаев предсказать присутствие высокого риска и возможность реализации развития ВПР.

**Реализация материалов диссертации Джаманкуловой Ф.С., позволила разработать:**

1. Алгоритм ведения беременных женщин группы риска по врожденной патологии плода для семейных врачей и акушеров-гинекологов стационаров.
2. Программу прогнозирования, профилактики и пренатальной диагностике врожденных пороков развития у детей.

**Материалы диссертации использованы в следующих документах, материалах и разработках:**

1. В программе и учебном плане цикла тематического усовершенствования для врачей семейной медицины и акушеров-гинекологов Кыргызской Республики на базе КГМИПиПК.
2. В программе и учебном плане цикла тематического усовершенствования для клинических ординаторов Кыргызской Республики на базе КГМА.

По материалам диссертации опубликовано 16 научных работ, в том числе 7 в журналах РИНЦ.

**По результатам реализации получен следующий положительный эффект:**

- Повышение и улучшение знаний и навыков врачей в рамках прегравидарной подготовки (микробиологического скрининга с помощью методов ПЦР и ИФА и пренатального скрининга (4 Д УЗИ и





**«УТВЕРЖДАЮ»**  
Директор ОЦСМ №1,  
Маматаев Ш.С.  
« 5 » \_\_\_\_\_ 2018 г.

**АКТ**

О реализации научных результатов, полученных в докторской диссертации Джаманкуловой Ф.С. на тему: **«Врожденные пороки развития плодов и новорожденных у женщин в современных условиях Кыргызской Республики»**

Комиссия в составе: председателя – директора Маматаева Ш.С, членов комиссии: зам. директора по ВКК, Токтобековой Б.Т., руководителя акушерско-гинекологической службы, Молдоакматовой Э.Б., свидетельствуют о том, что при разработке алгоритма и программы прогнозирования, профилактики и пренатальной диагностики врожденных пороков у плода были реализованы следующие **научные результаты**, полученные в докторской диссертации Джаманкуловой Ф.С.:

1. Установлено, что суммарная частота ВПР составляет по Республике 16,1, а в г. Бишкек 36,9 на 1000 новорожденных. Прогнозирована тенденция роста частоты ВПР в Республике. Прогнозирование частоты ВПР методом линейной регрессии выявил коэффициент линейного тренда +0,658, подтверждающий его дальнейший рост в стране.
2. Определено, что в структуре ВПР плодов преобладают множественные пороки, пороки развития центральной нервной системы и лимфатической системы, у новорожденных – пороки развития сердца и костно-суставной системы. Впервые определена частота пороков обязательного учета.
3. Установлено, что ведущими факторами риска развития врожденных пороков плода и новорожденных являются медико – социальные факторы: ОРВИ с лихорадкой в раннем сроке беременности, отсутствие профилактики фолиевой кислотой, соматическое заболевание женщин анемией, осложнения беременности патологическими изменениями количества околоплодных и презкламписей.



4. Установлена инфекционная этиология развития врожденных пороков плода, характеризующаяся преобладанием в общей причине врожденных пороков развития краснухи и уреаплазмы.

5. Подтверждена высокая теснота связи уровня охвата беременных женщин УЗИ и выявляемости врожденных пороков развития, а также диагностическая значимость уровней сывороточных маркеров дефекта зародка нервной трубки плода во втором триместре беременности.

6. Научно обоснована и разработана математическая модель определения риска развития врожденных пороков развития у плода. Разработанная прогностическая модель для определения вероятности ВПР плода на основе мультирегрессионного анализа позволяют в 80,0% случаев предсказать присутствие высокого риска и возможность реализации развития ВПР.

**Реализация материалов диссертации Джаманкуловой Ф.С., позволила разработать:**

1. Алгоритм ведения беременных женщин группы риска по врожденной патологии плода для семейных врачей и акушеров-гинекологов стационаров.
2. Программу прогнозирования, профилактики и пренатальной диагностики врожденных пороков развития у детей.

**Материалы диссертации использованы в следующих документах, материалах и разработках:**

1. В программе и учебном плане цикла тематического усовершенствования для врачей семейной медицины и акушеров-гинекологов Кыргызской Республики на базе КГМИПиПК.
2. В программе и учебном плане цикла тематического усовершенствования для клинических ординаторов Кыргызской Республики на базе КГМА.

По материалам диссертации опубликовано 16 научных работ, в том числе 7 в журналах РИНЦ.

**По результатам реализации получен следующий положительный эффект:**

- Повышение и улучшение знаний и навыков врачей в рамках прегравидарной подготовки (микробиологического скрининга с помощью методов ПЦР и ИФА) и пренатального скрининга (4 Д УЗИ и фетальной эхокардиографии, биохимическое исследование женщин на

сывороточные маркеры дефекта заращения нервной трубки плода в сроке 14-20 недель беременности) беременных женщин группы высокого риска развития ВПР у плода;

- Новый подход к изучению частоты и распространенности врожденных пороков среди абортусов, плодов и новорожденных.

Председатель: директор ОЦСМ  
зам. директора по ВКК.:  
руководитель акуш-гинеколог. службы:



Маматаев Ш.С.  
Токтобеква Б.Т.  
Молдоакматова Э.Б.

05.12.2018.

«УТВЕРЖДАЮ»



Проректор научной и лечебной  
работы М. И.К. Ахунбаева,  
профессор Сопуев А.А.

«10» декабря 2018 г.

### А К Т

о реализации научных результатов, полученных в диссертации Джаманкуловой Фатимы Сейдалиевны, на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.01 «акушерство и гинекология» на тему: «Врожденные пороки развития плодов и новорожденных у женщин в современных условиях Кыргызской Республики».

**Комиссия в составе:** председателя: Мусуралиева М.С. д.м.н., проф., зав. кафедрой акушерства и гинекологии №1 КГМА им. И.К. Ахунбаева;

**членов комиссии:** Рыскуловой Б.А. к.м.н., доцента; Тепшеевой Т.Х. к.м.н., доцента; Сеитовой Р.Д. к.м.н., доцента; Джетигеновой С.А. к.м.н., доцента; Исаковой Ж.К. к.м.н., доцента свидетельствуют о том, что при разработке программы прогнозирования, профилактики и пренатальной диагностики врожденных пороков развития плодов, направленной на снижение пренатальной смертности были реализованы следующие **научные результаты**, полученные в докторской диссертации Джаманкуловой Ф. С.:

1. Установлено, что суммарная частота ВПР составляет по Республике 16,1, а в г. Бишкек 36,9 на 1000 новорожденных. Прогнозирована тенденция роста частоты ВПР в Республике. Прогнозирование частоты ВПР методом линейной регрессии выявил коэффициент линейного тренда +0,658, подтверждающий его дальнейший рост в стране.

2. Определено, что в структуре ВПР плодов преобладают множественные пороки, пороки развития центральной нервной системы и лимфатической системы, у новорожденных - пороки развития сердца и костно-суставной системы. Впервые определена частота пороков обязательного учета.

3. Установлено, что ведущими факторами риска развития врожденных пороков плода и новорожденных являются медико - социальные факторы: ОРВИ с лихорадкой в раннем сроке беременности, отсутствие профилактики фолиевой кислотой, соматическое заболевание женщин анемией, осложнения беременности патологическими изменениями количества околоплодных и преэклампсией.

4. Установлена инфекционная этиология развития врожденных пороков плода, характеризующаяся преобладанием в общей причине врожденных пороков развития краснухи и уреаплазмы.

5. Подтверждена высокая теснота связи уровня охвата беременных женщин УЗИ и выявляемости врожденных пороков развития, а также диагностическая значимость уровней сывороточных маркеров дефекта зарощения нервной трубки плода во втором триместре беременности.

6. Научно обоснована и разработана математическая модель определения риска развития врожденных пороков развития у плода. Разработанная прогностическая модель для определения вероятности ВПР плода на основе мультирегрессионного анализа позволяют в 80,0% случаев предсказать присутствие высокого риска и возможность реализации развития ВПР.

**Реализация материалов диссертации Джаманкуловой Ф. С. позволила:**

- предложен новый подход к изучению частоты ВПР, который заключается в изучении распространенности врожденных пороков, как среди новорожденных, так и среди плодов и абортусов, а также дополнение в Республиканский регистр по мониторингу пороков развития обязательного учета.



- отличительные особенности этиологической структуры врожденных пороков развития на современном этапе явились обоснованием для микробиологического скрининга женщин в прегестационном периоде с помощью методов ПЦР и ИФА;
- разработан алгоритм профилактики, с использованием усовершенствованных диагностических мероприятий в проведении пренатального скрининга, что позволит оптимизировать профилактику врожденных пороков развития у плода
- разработана прогностическая модель для комплексной оценки риска формирования врожденных пороков развития у плода, рекомендуемая для использования ее при формировании группы риска

Материалы диссертации использованы в следующих документах:

- Джаманкулова Ф.С. Оценка факторов риска беременных женщин и прогнозирование развития врожденных пороков. Алгоритм профилактики врожденных пороков развития плода. Б., – 2018. -3с.
- Джаманкулова Ф.С. Программа профилактики рождения детей с врожденными пороками развития. Б., – 2018. -5с.

По результатам реализации получен следующий положительный результат:

- Повышение и улучшение знаний и навыков врачей в рамках прегравидарной подготовки и пренатального скрининга беременных женщин группы высокого риска;
- Новый подход к изучению частоты и распространенности врожденных пороков среди абортусов, плодов и новорожденных.

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ КОМИССИИ  
ЧЛЕНЫ КОМИССИИ:



Мусуралиев М.С. д.м.н., проф.  
Рыскулова Б.А. к.м.н., доцент  
Теппеева Т.Х. к.м.н., доцент  
Джетигенова С.А. к.м.н., доцент

Подпись: *Мусуралиев М.С.*  
  
 10.12.2018 г.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ  
КЫРГЫЗСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ  
ПЕРЕПОДГОТОВКИ И ПОВЫШЕНИЯ КВАЛИФИКАЦИИ  
ИМЕНИ С.Б. ДАНИЯРОВА

«УТВЕРЖДАЮ»

Ректор

д.м.н., профессор Т.Ч. Чубаков



А К Т

о реализации научных результатов, полученных в диссертации Джаманкуловой Фатимы Сейдалиевны, на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.01 «акушерство и гинекология» на тему: «Врожденные пороки развития плодов и новорожденных у женщин в современных условиях Кыргызской Республики».

**Комиссия в составе:** председателя - Шоонаевой Н.Дж., д.м.н, доцента, зав. кафедрой акушерства, гинекологии и репродуктологии КГМИПиПК членов комиссии: Кудаяровой А.С., к.м.н., ассистент кафедры; Керималы кызы М., к.м.н., ассистент кафедры; Насирова Н.М. к.м.н., ассистент кафедры свидетельствуют о том, что при разработке программы профилактики врожденных пороков развития плодов, направленной на снижение перинатальной смертности были реализованы следующие научные результаты, полученные в докторской диссертации Джаманкуловой Ф. С.:

1. Установлено, что суммарная частота ВПР составляет по Республике 16,1, а в г. Бишкек 36,9 на 1000 новорожденных. Прогнозирование частоты ВПР методом линейной регрессии выявил его дальнейший рост в стране.

2. В структуре ВПР плодов преобладают множественные пороки, пороки развития центральной нервной системы и лимфатической системы, у новорожденных - пороки развития сердца и костно-суставной системы. Впервые определена частота пороков обязательного учета.

3. Ведущими факторами риска ВПР плодов и новорожденных являются медико - социальные: ОРВИ с лихорадкой в раннем сроке беременности, отсутствие профилактики фолиевой кислотой, соматическое заболевание женщин анемией, осложнения беременности патологическими изменениями количества околоплодных и преэклампсией.



4. Установлена инфекционная этиология ВПР плодов, характеризующаяся преобладанием в общей причине врожденных пороков развития краснухи и уреаплазмы.

5. Подтверждена высокая теснота связи уровня охвата беременных женщин УЗИ и выявляемости ВПР плодов, а также диагностическая значимость уровней сывороточных маркеров дефекта зародка нервной трубки плода во втором триместре беременности.

6. Научно обоснована и разработана математическая модель определения риска развития врожденных пороков развития у плода. Разработанная прогностическая модель для определения вероятности ВПР плода позволяет в 80,0% случаев предсказать присутствие высокого риска и возможность реализации развития ВПР.

**Реализация материалов диссертации Джаманкуловой Ф.С., позволила разработать:**

1. Алгоритм ведения беременных женщин группы риска по врожденной патологии плода для семейных врачей и акушеров-гинекологов стационаров.
2. Программу профилактики врожденных пороков развития плодов у беременных женщин.

Материалы диссертации использованы в следующих документах, материалах и разработках:

1. В программе и учебном плане цикла тематического усовершенствования для врачей семейной медицины и акушеров-гинекологов Кыргызской Республики на базе КГМИПиПК.
2. В программе и учебном плане цикла тематического усовершенствования для клинических ординаторов Кыргызской Республики на базе КГМА.

**По результатам реализации получен следующий положительный результат:**

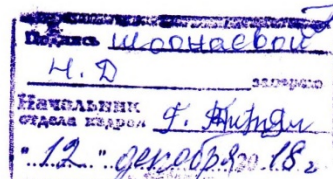
- предложен новый подход к изучению частоты и структуры ВПР, как среди новорожденных, так и среди плодов, а также дополнение в Республиканский регистр по мониторингу пороков развития обязательного учета.
- отличительные особенности этиологии врожденных пороков развития на современном этапе явились обоснованием для микробиологического скрининга женщин в прегестационном периоде с помощью методов ПЦР и ИФА.
- алгоритм профилактики позволит оптимизировать профилактику ВПР плодов.
- прогностическая модель позволит провести комплексную оценку риска формирования ВПР плодов.

**Председатель комиссии:**  д.м.н., доцент Н.Дж. Шоонаева

**Члены комиссии:**  к.м.н., ассистент А.С. Кудаярова

 к.м.н., ассистент Керималы кызы М

 к.м.н., ассистент Н.М. Насирова



«27.12» .2 019 г

АКТ



О реализации научных результатов , полученных в диссертации Джаманкуловой Фатимы Сайдалиевны на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.01 «Акушерство и гинекология» на тему: « Врожденные пороки развития плодов и новорожденных в современных условиях Кыргызской Республики. Комиссия в составе: председателя - Т.К. Айдыралиевой координатора по родовспоможению Иссык-кульской области. Членов комиссии - зав. ОРИТН Карабаевой Н.Э.

Зав. отделением совместного пребывания «Мать и дитя» Султанбаевой К.Б., зав. отделением патологии беременных Джаманбаевой Г.А. свидетельствуют о том, что при разработке программы : По профилактике врожденных пороков развития плодов и новорожденных у женщин, реализовываются следующие научные результаты , полученные в докторской диссертации Джаманкуловой Ф.С.:

1. Показатель частоты врожденных пороков развития новорожденных у женщин Кыргызской Республики за период 2007- 2016 г. в среднем составила 16.1 на 1000 родившихся детей с тенденцией к росту. Наиболее высокая распространенность врожденных пороков развития в г. Бишкек ( 36.9 на 1000 родившихся). В структуре младенческой смертности ВПР занимают II место. Заболеваемость детей (0-14 лет) врожденными пороками развития за десять лет в среднем составила 126.0 на 100000 детского населения и имеет тенденцию роста до 153.4 на 100000 детей.
2. В структуре врожденных пороков развития плодов и новорожденных различаются: у плодов преобладают множественные пороки развития, пороки развития центральной нервной и лимфатической системы, у новорожденных – пороки развития сердечно- сосудистой и костно- суставной системы.
3. Различие регистрации врожденных пороков развития официальной статистикой и клинико-эпидемиологическим исследованием обусловлено различным подходом регистрации их среди популяции их среди популяции и отсутствием регистрации элиминированных плодов. Чаще элиминированные плоды с инкурабельными пороками , такими пороками развития лимфатической системы ( 85.7%), МВПР ( 83.9) и ЦНС ( 79.4%). Высокий процент с врожденными пороками развития сердечно- сосудистой системы в доношенном сроке беременности ( 71.5%).
4. Предложенная модификация алгоритма профилактических мероприятий, основанная на приеме фолиевой кислоты 800 мкг/ сутки до и после зачатия женщин и 4 мг/сутки в группах высокого риска способствуют снижению частоты врожденных пороков развития плода.
5. При определении вероятности индивидуального возникновения врожденных пороков развития у женщин кыргызской популяции необходимо рассматривать следующие значимые прогностические предикторы, позволяющие выделить беременных женщин группы риска по их развитию: отсутствие профилактики



