

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР ОХРАНЫ МАТЕРИНСТВА И ДЕТСТВА**

Диссертационный совет Д.14.11.010

На правах рукописи

УДК 616-053.1-053.2(575.2)

АЛДАШЕВА НАЗИРА МИРСАИДОВНА

**ФАКТОРЫ РИСКА ФОРМИРОВАНИЯ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ
РАЗВИТИЯ И КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ СЕРДЦА В КЫРГЫЗСКОЙ
РЕСПУБЛИКЕ**

14.01.08 – педиатрия

Автореферат диссертации
на соискание ученой степени доктора
медицинских наук

Бишкек – 2011

Работа выполнена на кафедре педиатрии Кыргызско-Российского Славянского университета им. Б.Н. Ельцина

Научный консультант: доктор медицинских наук, профессор
Боконбаева Сырга Джоомартовна

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, профессор
Саатова Гули Мирахматовна

доктор медицинских наук, профессор
Атыканов Арыстанбек Орозалыевич

доктор медицинских наук, профессор
Алексеев Владимир Петрович

Ведущая организация: Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, г. Алматы

Защита состоится «_____» _____ 2011 года в _____ на заседании диссертационного совета Д.14.11.010 при Национальном центре охраны материнства и детства Министерства здравоохранения Кыргызской Республики (720038, Кыргызская Республика, г. Бишкек, ул. Ахунбаева, 190).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Национального Центра охраны материнства и детства Министерства здравоохранения Кыргызской Республики.

Автореферат разослан «___» _____ 2011 года

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат медицинских наук,
старший научный сотрудник

А.Б. Фуртикова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы диссертации. Врожденная патология, прежде всего врожденные пороки развития (ВПР), является серьезной медицинской и социальной проблемой во всем мире, внося существенный негативный вклад в заболеваемость, инвалидность и смертность как детского, так и взрослого населения.

Проблема ВПР чрезвычайно актуальна и в Кыргызстане в связи с тем, что в структуре детской заболеваемости и смертности в республике ВПР прочно занимают одно из первых мест, имеется тенденция к росту частоты и тяжести ВПР (Шаршенов А.К., 2001; Омурбеков Т.О. и соавт., 2003). Кроме того, распространенность ВПР, относящихся по определению ВОЗ к группе экоассоциированных заболеваний, – достаточно надежный индикатор антропогенного и техногенного загрязнения окружающей среды.

Среди всех ВПР, одним из наиболее распространенных пороков развития являются врожденные пороки сердца (ВПС). Самую сложную группу среди детей с ВПС составляют дети первого года жизни, так как при естественном течении пороков 42% детей умирает в периоде новорожденности, а к году - 87 % (Samanek M. et al., 1987).

Медицинская и социальная значимость ВПР придает проблеме их профилактики особый статус, как резерву реального снижения детской заболеваемости, инвалидности и смертности. Одним из важных моментов профилактики является поиск региональных медико-социальных факторов, предрасполагающих к образованию ВПР, в том числе и ВПС, для формирования групп семей повышенного риска. Особенно это актуально на фоне роста комплекса этиологических факторов, способных оказывать негативное действие на эмбрион/плод, нарушая его развитие и приводя к формированию врожденных пороков. Для успешного выявления вредного воздействия факторов окружающей среды, обнаружения новых тератогенов или повышения концентрации ранее действовавших факторов во многих странах внедрена система мониторинга ВПР, как составляющая комплексных профилактических программ. К сожалению, в нашей республике такая система профилактики ВПР не разработана, отсутствует единый методологический подход к регистрации ВПР в различных медицинских учреждениях, а, следовательно, и невозможно провести сопоставимый анализ распространенности и структуры ВПР в различных регионах республики.

В настоящее время результаты многочисленных исследований продемонстрировали роль периконцепционного приема фолиевой кислоты (ФК) в снижении риска развития ряда ВПР, в частности дефектов нервной

трубки (ДНТ), ВПС, пороков челюстно-лицевого аппарата (ЧЛА), мочеполовой системы (МПС) и некоторых других (Жученко Л.В., 2003; Czeizel A.E., 1998; Botto L.D. et al., 2004). В этой связи особое внимание уделяется гену фолатного обмена 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазе (MTHFR). Наиболее значимые миссенс-мутации в гене MTHFR – C677T и A1298C существенно снижают активность фермента MTHFR *in vitro* (Frosst P. et al., 1995; Weisberg I., 1998). При снижении функции этого фермента нарушается доставка и метаболизм потребляемой организмом ФК, метаболиты которой действуют как коферменты в процессах биосинтеза аминокислот, ДНК и РНК, что приводит к развитию гипергомоцистеинемии и нарушению митотической активности клеток в критических стадиях эмбриогенеза.

Изучение полиморфизма гена MTHFR, как возможного генетического фактора предрасположенности к ВПС, позволит уточнить молекулярно-генетические аспекты этиопатогенеза ВПС и оптимизировать медико-генетическое консультирование как одного из путей эффективной первичной профилактики.

Таким образом, неоднозначные данные о распространенности и структуре ВПР в различных регионах страны, нерешенные вопросы о роли отрицательных экологических факторов (медико-биологических, социальных, техногенных, антропогенных) в их формировании, необходимость совершенствования мер профилактики ВПР, в том числе и ВПС, определили актуальность и необходимость проведения настоящего исследования.

Связь темы диссертации с крупными научными программами (проектами) и основными научно-исследовательскими работами

Работа выполнена в соответствии с основными научно-исследовательскими работами медицинского факультета КРСУ в рамках научной проблемы «Влияние комплекса экологических и генетических факторов на состояние здоровья детей», а также согласно проектам Государственного агентства по науке и интеллектуальной собственности КР и Министерства образования и науки.

Цель исследования: выявить региональные факторы риска врожденных пороков развития, в том числе ВПС, в экологически гетерогенных зонах Чуйской долины, для совершенствования на их основе системы профилактики ВПР плода и новорожденного.

Задачи исследования:

1. Изучить частоту и структуру ВПР в экологически гетерогенных зонах Чуйской долины.

2. Исследовать особенности акушерского анамнеза и течения беременности у пациенток с врожденными пороками развития плода, в том числе ВПС.
3. Определить потенциальные факторы риска формирования ВПР и ВПС;
4. Изучить клинико-функциональные особенности и характер течения ВПС у детей раннего возраста, включая новорожденных.
5. Оценить роль полиморфизмов С677Т и А1298С гена МТНFR, как генетического фактора риска развития ВПС.
6. Научно обосновать, разработать, и внедрить систему мониторинга и регистрации ВПР у детей и плодов в КР.

Научная новизна

Впервые в КР проведено изучение частоты и структуры ВПР в географически схожих, но экологически гетерогенных зонах Чуйской долины (города Бишкек, Карабалта, Токмок). Установлено, что частота ВПР в экологически гетерогенных зонах Чуйской долины имеет достоверно значимые различия. В г. Бишкек частота ВПР составляет $21,56 \pm 0,49$ на 1000 родившихся, в г. Карабалта – $16,18 \pm 1,5$, в г. Токмок – $10,90 \pm 1,12$. Показано, что во всех трех исследованных зонах отмечается волнообразный характер изменения частоты ВПР. Определено, что в г. Бишкек в структуре ВПР преобладают врожденные пороки сердца, в г. Карабалта – пороки костно-мышечной системы (КМС), в г. Токмок – пороки центральной нервной системы (ЦНС).

Впервые обоснована целесообразность включения доказанных случаев ВПР у плодов в общий показатель их распространенности, что позволит оптимизировать программы профилактики рождения детей с врожденной патологией.

Выявлены наиболее значимые факторы риска формирования ВПР у плода и новорожденного: ранний токсикоз беременных, перинатальные инфекции (ПИ), острые респираторные вирусные инфекции в первом триместре беременности, ВПР в предыдущих беременностях, самопроизвольные аборт в анамнезе, прием лекарственных препаратов в период беременности, возраст матери моложе 20 лет.

Выявлены наиболее значимые факторы риска возникновения ВПС у плода и новорожденного: экстрагенитальная патология (болезни сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, органов дыхания), профессиональные вредности у матери, ВПС или ВПР в предыдущих беременностях, перинатальные потери, самопроизвольные аборт в анамнезе, острые респираторные инфекции в первом триместре беременности, возраст женщины старше 30 лет.

Определены структура и клинико-функциональные особенности ВПС у новорожденных и детей раннего возраста.

Впервые в республике установлена достоверная ассоциативная связь полиморфизма A1298C гена MTHFR в кыргызской популяции с риском развития ВПС. Определено, что носительство CC генотипа у матерей и AC генотипа у детей и матерей является риск-фактором возникновения ВПС. Дополнительным фактором риска формирования ВПС является наличие гаплотипа *CTcc* у матери и гаплотипов *CTac* и *CCac* у плода.

Практическая значимость исследования

- Установленные риск-факторы возникновения ВПР, в том числе и ВПС, позволят выделить группы риска семей по рождению детей с ВПР и ВПС и разработать алгоритм их профилактики.
- Определены суммарные базовые частоты врожденных пороков среди плодов и новорожденных, характеризующие уровень популяционного риска возникновения ВПР.
- Риск развития ВПС ассоциируется с наличием C1298C генотипа у матерей и A1289C генотипа гена MTHFR у детей и матерей в популяции этнических кыргызов, а, следовательно, их носительство может являться важным генетическим маркером, предрасполагающим к развитию ВПС.
- Обнаруженные закономерности и количественные соотношения, характеризующие распространенность ВПР и «модельных» пороков развития дают возможность их использования при разработке регистра ВПР.
- Выявленные особенности клинико-функциональных проявлений ВПС у новорожденных и детей грудного возраста будут способствовать их раннему выявлению и своевременному направлению на специализированное лечение.
- Разработаны и даны рекомендации к внедрению в практическое здравоохранение программы мониторинга ВПР.

Экономическая значимость полученных результатов

Внедрение предложенных профилактических мероприятий (мониторинг ВПР, периконцепционное применение ФК, целенаправленная работа с женщинами из группы риска и др.) позволят в ряде случаев предотвратить появление ВПР, что приведет к снижению затрат на лечение, медико-педагогическую реабилитацию и социальную помощь детям инвалидам.

Внедрение полученных результатов.

Результаты диссертационной работы внедрены в работу Республиканского медико-информационного центра, Республиканского центра развития здравоохранения и информационных технологий, в

практику клинических отделений городской детской клинической больницы скорой медицинской помощи (ГДКБ СМП), Национального центра охраны материнства и детства. По материалам диссертации изданы методические рекомендации «Принципы организации мониторинга врожденных пороков развития у детей». Основные положения диссертации используются в учебном процессе кафедры педиатрии медицинского факультета Кыргызско-Российского Славянского университета.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. В городах Чуйской долины отмечаются циклические изменения частоты ВПР.
2. В экологически гетерогенных зонах имеются различия в структуре, частоте и динамике ВПР. В зонах экологического риска частота ВПР достоверно выше, чем в более благоприятных зонах.
3. Факторами риска формирования ВПР наиболее часто являются ранний токсикоз беременных, острые респираторные вирусные инфекции в первом триместре беременности, ВПР в предыдущих беременностях, самопроизвольные аборт в анамнезе, возраст матери моложе 20 лет. Беременность при ВПР плода достоверно чаще осложняется угрозой прерывания беременности, патологией околоплодных вод, фетоплацентарной недостаточностью.
4. Факторами риска формирования ВПС наиболее часто являются соматическая патология (болезни сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта) и профессиональные вредности матери, ВПС или ВПР в предыдущих беременностях, перинатальные потери, самопроизвольные аборт в анамнезе, острые респираторные инфекции в первом триместре беременности, угрозой прерывания беременности, возраст матери старше 30 лет.
5. В кыргызской популяции полиморфизм A1298C гена MTHFR ассоциирован с развитием ВПС. Носительство CC генотипа у матерей и AC генотипа, как у детей, так и матерей является риск фактором возникновения ВПС. Дополнительным фактором риска формирования ВПС является наличие гаплотипа *CTcc* у мамы и гаплотипов *CTac* и *CCac* у плода.
6. Структура ВПС и клинические проявления варьируют в различные возрастные периоды. Наиболее тяжелые ВПС с высокой летальностью встречаются в периоде новорожденности, при этом почти в половине случаев ВПС сопровождаются экстракардиальными пороками развития.

Личный вклад соискателя.

Соискатель лично осуществлял работу с архивным материалом, отбор пациентов с ВПР и ВПС с последующим полным клинико-функциональным

обследованием, включающим выяснение жалоб, сбор анамнеза, осмотр, лабораторное и инструментальное обследование. Соискатель принимал участие при проведении лабораторных и инструментальных исследований у пациентов с ВПС - ЭКГ, ЭХОКГ в ряде случаев с доплерэхокардиографией, выделении ДНК для изучения генетического полиморфизма. Анализ и интерпретация полученных результатов, статистическая обработка и подготовка публикаций осуществлялась лично автором.

Апробация диссертации.

Результаты проведенной работы доложены и обсуждены на I и II съездах акушеров-гинекологов, педиатров и детских хирургов в 2005 и 2009 гг., на ежегодной конференции преподавателей и молодых ученых мед. факультета КРСУ в 2007, 2008 гг., на Юбилейной конференции, посвященной 70-летию академика Кудаярова Д.К. в 2009 г., на V Конгрессе Евро-Азиатского Респираторного общества в 2009 г., на Юбилейной конференции, посвященной 70-летию профессора Боконбаевой С.Дж. в 2011 г.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 33 печатные работы, в том числе 1 монография, 1 учебник, 3 учебных пособия, 27 статей, 1 методические рекомендации.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 213 страницах машинописного текста, иллюстрирована 50 таблицами и 9 рисунками. Состоит из введения, глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы, включающего 298 источников отечественных и зарубежных авторов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении обоснована актуальность темы исследования, представлены цель и задачи исследования, изложена научная новизна, практическая значимость и основные положения, выносимые на защиту. Приводятся сведения об апробации результатов исследования, отражена структура и объем работы.

Глава I. Обзор литературы. Отражены современные представления об эпидемиологии, этиологии и механизмах развития ВПР, роли средовых и генетических факторов в их происхождении, вопросы профилактики ВПР.

Глава II. В ней представлены **материалы и методы исследования.** На I этапе исследования была сформирована ретроспективная выборка. Непосредственная исследовательская работа была проведена в трех зонах Чуйской области с одинаковыми климатогеографическими условиями, но гетерогенными по техногенному и антропогенному загрязнению. Чуйская область была выбрана в качестве объекта для изучения в связи с тем, что даже в период снижения промышленной активности в республике, данный регион по-прежнему занимает лидирующее место в экономике и

соответственно оказывает большее отрицательное воздействие на окружающую среду. По данным Департамента санитарно-гигиенического контроля за 2001-2006 гг. лидирует по уровню техногенной и антропогенной загрязненности г. Бишкек, за ним следует г. Карабалта, где сосредоточены предприятия и заводы Карабалтинского горнорудного комбината, которые вновь интенсивно заработали в последние годы. Тогда как г. Токмок характеризуется наименьшей антропо- и техногенной загрязненностью (Боконбаева С.Дж., 2008).

Для формирования ретроспективной выборки был проведен направленный отбор 700 историй родов и историй развития новорожденных с ВПР по данным архивного материала родильных домов и Городского перинатального центра г. Бишкек, родильных отделений территориальных больниц г. Токмок за период 2000-2006 г. и г. Карабалты за 2003-2006 годы. Также изучены карты медико-генетического консультирования беременных женщин, у плодов которых диагностированы ВПР, по данным архивного материала Кыргызского Научного Центра Репродукции Человека (КНЦРЧ) - всего 811.

Всего изучено 1511 случаев ВПР среди плодов и новорожденных за 2000-2006 годы (основная группа), из них 700 случаев рождения новорожденных с ВПР и 811 случаев элиминированных плодов с ВПР. В контрольную группу, отобранную методом случайной выборки, вошли 201 беременная женщина, родившие новорожденных без пороков развития, сведения о которых были также получены ретроспективно. Регистрация полученных клинико-анамнестических данных осуществлялась в разработанной нами карте скринингового анкетирования. Всего было заполнено 1712 экспертных карт.

На втором этапе проводилось проспективное исследование на базах ГДКБ СМП и КНЦРЧ. Основную группу составили 95 детей с ВПР, входящими в перечень пороков обязательной регистрации, которые легко выявляются при осмотре. Всем им проводилось полное клиническое обследование, включающее выяснение жалоб, сбор анамнеза, осмотр и лабораторное обследование. При необходимости им проводилось дополнительное инструментальное обследование – УЗИ, рентгенография. Контрольную группу составили 51 новорожденный без врожденных пороков развития. Клинико-анамнестические данные также отражались в карте скринингового анкетирования.

В процессе проспективного исследования методами иммуноферментного анализа (ИФА) и полимеразно-цепной реакции (ПЦР) изучена инфицированность новорожденных на ПИ. Методом ИФА было обследовано 95 образцов крови новорожденных детей из основной группы и

51 образец из группы контроля. Антитела (иммуноглобулины класса М и G) определялись к шести наиболее распространенным перинатальным инфекциям: вирусу простого герпеса (ВПГ), цитомегаловирусу (ЦМВ), вирусу краснухи, микоплазменной, токсоплазменной и хламидийной инфекции. Методом ПЦР обследовано 40 образцов крови из основной группы на наличие антигенов к ВПГ, ЦМВ, микоплазменной и хламидийной инфекциям.

Для изучения особенностей формирования ВПС была изучена социально-гигиеническая характеристика 150 матерей, имеющих детей с различными вариантами пороков сердца, находившихся на стационарном лечении в ГДКБ СМП и Научно-исследовательском институте хирургии сердца и трансплантации органов при Национальном центре кардиологии и терапии (НЦКТ) им. М. Миррахимова. Диагноз ВПС основывался на данных клинично-инструментального исследования, включающего тщательно собранный анамнез, объективное обследование, ЭКГ в 12 стандартных отведениях, рентгенографию органов грудной клетки. Верифицировали диагноз проведением ЭХОКГ на базах специализированного ультразвукового салона «Диагност» и НЦКТ на аппаратах Sequoia 512 (Acuson, Simens, Германия) и УЗ сканером Vivid 3 Expert (GE Medical Systems). В ряде случаев диагноз уточнялся проведением доплерэхокардиографии, катетеризацией и ангиографией, либо документировался результатом оперативного вмешательства, а в случае смерти пациента - патологоанатомического вскрытия. Также проведен анализ историй болезни умерших детей с ВПС, находившихся на стационарном лечении в ГДКБ СМП за 2005-2009 годы (263 случая ВПС из 609 умерших).

Материалом для проведения молекулярно-генетического исследования на носительство мутаций С677Т и А1298С гена МТНFR использованы образцы геномной ДНК 56 больных детей имеющих тот или иной вариант ВПС, и 71 матери детей с ВПС. В качестве контрольной группы послужили образцы ДНК 47 женщин, имеющих более 2-х здоровых детей и 46 детей без ВПС, рожденных от 2-ой и более беременности. Все обследуемые были кыргызской национальности. Молекулярно-генетические исследования, в том числе и на перинатальные инфекции, проведены на базе Научно-исследовательского института Молекулярной биологии и медицины при НЦКТ.

Статистическая обработка полученных нами в процессе исследования данных проводилась на ПК с использованием пакетов статистических программ SPSS 11.0, PRIZM 3,0 для расчета относительных показателей, критерия достоверности Стьюдента. Достоверность разности относительных показателей закодирована следующими кодами: * - $p < 0,05$ (95,0%); ** - $p <$

0,01 (99,0%); *** - $p < 0,001$ (99,9 %). В необходимых случаях использовался непараметрический критерий согласия χ^2 (ХИ-КВАДРАТ). Связь относительного риска OR (odds ratio), выражающего силу ассоциаций, отношения правдоподобия при положительном (LR^+) и отрицательном (LR^-) результате воздействия, атрибутивный риск (AR), чувствительность (Se) и специфичность (Sp) рассчитывали по стандартной методике (Подольная М.А., Кобринский Б.А., 2000, Кельмансон И.А., 2004).

Главе III. Результаты собственных исследований и их обсуждение

При изучении частоты и структуры ВПР среди новорожденных детей городов Бишкек, Кара-Балта и Токмок были выявлены значительные отличия (табл.1).

Самые низкие показатели заболеваемости отмечены в зоне с наименьшим загрязнением окружающей среды - г. Токмок, тогда как в самой экологически неблагополучной зоне, г. Бишкек, частота данной патологии максимальна. Следует отметить, что с ростом отрицательного антропогенного и техногенного воздействия на Биосферу имелся достоверный рост частоты ВПР. Так, в последние годы увеличилась частота пороков развития в г. Карабалта и приблизилась к данному показателю в г. Бишкек, что связано с возобновлением работы горнорудного комбината.

Таблица 1 - Частота ВПР в городах Бишкек, Карабалта и Токмок (на 1000 родившихся)

1	2	3	4
годы	Бишкек	Кара-Балта	Токмок
2000	24,94±1,53	-	8,33±2,61***
2001	20,77±1,37	-	13,60±3,37***
2002	25,11±1,47	-	9,35±2,79***
2003	23,15±1,36	15,48±3,13***	12,77±3,16***
2004	15,06±1,05	13,19±2,62	17,26±3,72**
2005	21,76±1,25	16,99±3,07***	5,52±1,94***
2006	20,15±1,17	19,09±3,23	9,60±3,02***
Средний показатель	21,56±0,49	16,18±1,50***	10,90±1,12***

Примечание - Достоверность различий определялась при сравнении столбцов 2 - 3 и 2 - 4.

Во всех исследованных зонах отмечается волнообразный характер изменения частоты ВПР (рис. 1). Важно отметить, что невыявлено

синхронности в динамике частот ВПР в исследованных зонах, хотя все они находятся в одинаковых климатогеографических условиях Чуйской долины на расстоянии 60 км друг от друга, но отличаются по степени антропогенной и техногенной загрязненности.

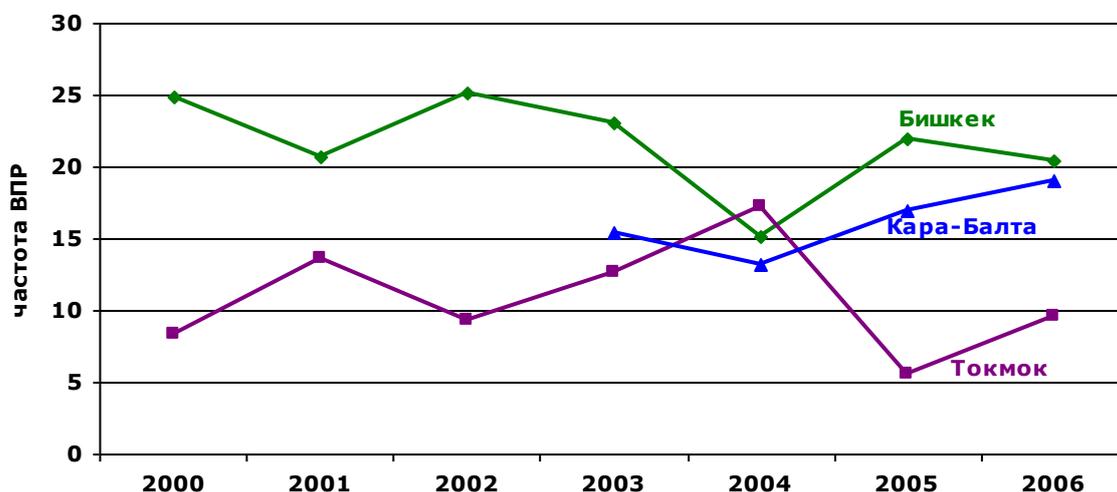


Рисунок 1. Частота ВПР в городах Бишкек, Токмок и Карабалта

В структуре ВПР в целом по всем исследованным зонам преобладали пороки КМС (24,6%), ВПС (23,6%) и пороки ЦНС (14,0%), что отображено на рисунке 2.

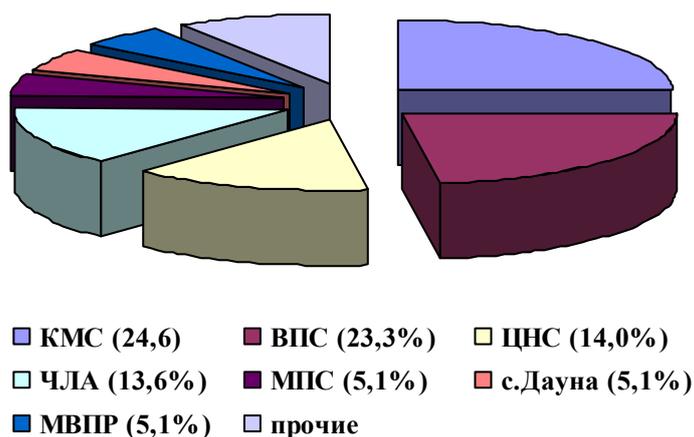


Рисунок 2. Структура ВПР во всех базах исследования

Структура ВПР определяется не только степенью, но и характером загрязнения окружающей среды. Основными источниками загрязнения в Бишкеке являются топливно-энергетический комплекс, промышленные

предприятия, автотранспорт, коммунально-бытовой сектор. В г. Карабалта основными источниками загрязнения являются крупные промышленные объекты: теплоэлектростанция, Кыргызский горнорудный комбинат, АО "Уран". Город Токмок по уровню загрязнения воздуха и почв находится в более благоприятной экологической обстановке, в тоже время в последние годы здесь широко распространена несанкционированная перевозка, хранение и реализация продуктов нефтепереработки.

В Бишкеке самым распространенным пороком оказались ВПС (26,9%), за ними следуют пороки развития КМС (25,9%) и ЧЛА (12,7%). В Карабалте на первом месте находились пороки КМС (24,1%), второе и третье место разделили пороки ЧЛА и МПС (16,7%), далее за ними следовали ВПС (13,9%). В Токмоке на первом плане находились пороки ЦНС (30,4%), затем - пороки КМС (18,6%) и ВПС (15,7%).

В тоже время изучение структуры ВПР в Чуйской зоне выявило, что отсутствует единый методологический подход к регистрации ВПР в различных медицинских учреждениях. Поэтому мы провели изучение структуры «модельных пороков», то есть пороков развития, имеющих однозначную трактовку, легко выявляемые при рождении и рекомендованные к обязательной регистрации международными мониторинговыми системами (рис.3).

При этом спинномозговая грыжа (СМГ), врожденная гидроцефалия, энцефалоцеле, анэнцефалия нами были объединены в группу пороков развития ЦНС, расщелина губы и (или) неба, микротия – в группу пороков ЧЛА. Пороки развития КМС включали редукционные пороки конечностей и полидактилию.

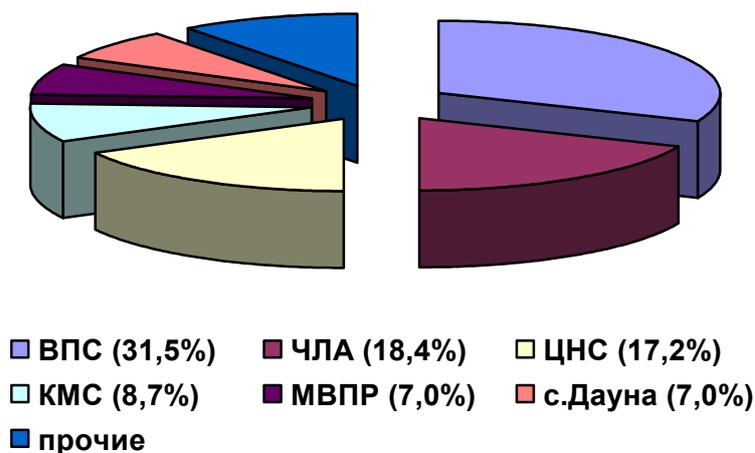


Рисунок 3. Структура «модельных» ВПР во всех базах исследования

Среди «модельных» пороков развития в целом по исследуемым зонам самыми распространенными являлись ВПС (32,5%), за ними следовали пороки челюстно-лицевого аппарата (18,4%), а на третьем месте находились пороки ЦНС (17,2%).

В структуре ВПР г. Бишкек также наибольший удельный вес занимали ВПС (38,0%), пороки ЧЛА (17,8%) и врожденные пороки ЦНС (15,0%). Следует отметить, что только в 46,2% было проведено ЭХОКГ-исследование и уточнена локализация ВПС, тогда как в 53,8 % случаев диагноз был выставлен только на основании клинических симптомов, чаще по наличию шума в сердце. В структуре уточненных ВПС преобладали дефекты перегородок: в 42,6% случаев у новорожденных наблюдались дефекты межжелудочковой перегородки (ДМЖП), в 19,7% – дефекты межпредсердной перегородки (ДМПП), в 11,5 % – дефекты обеих перегородок одновременно. Изолированный стеноз легочной артерии (ИСЛА) выявлен в 8,2% случаев, одинаково часто наблюдались недостаточность трехстворчатого клапана и транспозиция магистральных артерий (ТМА) – 4,9%, дэкстракардия, тетрада Фалло – 3,3%, а пентада Фалло наблюдалась в 1,6% случаев.

Можно предположить, что в ряде случаев под диагнозом ВПС без точного указания локализации могли скрываться функциональные изменения сердечно-сосудистой системы связанные с транзиторными нарушениями переходного кровообращения. С другой стороны, ВПС без явной аускультативной симптоматики в периоде новорожденности могли зачастую не выявляться. Это говорит о необходимости более широкого использования метода ЭХОКГ в родильных домах.

В Токмоке на первом месте находились пороки развития ЦНС (33,7%), из них чаще всего встречались СМГ (41,9%), гидроцефалия (35,5%), анэнцефалия (19,4%). Следует отметить, что анэнцефалия за исследуемый период не встречалась ни в г. Бишкек, ни в г. Карабалта. Далее по частоте следовали ВПС (17,9%), пороки ЧЛА (16,9%).

В Карабалте наиболее часто встречались пороки ЧЛА (22,2%), затем - пороки КМС в виде полидактилии (19,8%) и ВПС (18,5%).

Таким образом, изучение «модельных» ВПР подтверждает тот факт, что в экологически гетерогенных зонах воздействие различных средовых факторов обуславливает и различную структуру ВПР. Выделение «модельной» группы пороков развития является необходимым звеном для формирования единого методологического подхода к учету данной патологии и внедрению системы мониторинга ВПР.

Для составления полной эпидемиологической характеристики распространенности пороков развития, нами были изучены частота и структура ВПР среди плодов. Для этой цели были проанализированы карты медико-генетического консультирования беременных женщин, у плодов которых диагностированы ВПР. Всего за этот период было выявлено 811 случаев ВПР, что в большинстве случаев потребовало искусственного прерывания беременности в связи с наличием некорригируемых пороков.

С учетом случаев ВПР у плодов суммарная частота пороков развития за исследуемый период достигла значения 26,62 на 1000 родившихся, без учета ВПР у плодов данный показатель составил 21,56 на 1000 родившихся (в г. Бишкек).

Самым распространенным пороком развития среди плодов, являлись пороки ЦНС, суммарная частота которых составила в среднем 58,7%, далее следовали МВПР (13,4%), пороки лимфатической системы (6,8%) и пороки мочеполовой системы (5,9%). Следовательно, значительная часть грубой патологии плодов выявляется внутриутробно, что позволяет снизить частоту рождения детей с данной патологией.

Выявлены особенности динамики ВПР плодов: стабильно высокой была частота СМГ и гидроцефалии (24,3% и 24,1%, соответственно), увеличилось число анэнцефалии (с 8,1% до 13,4%) и акрании (с 2,7 5 до 11,9%), но снижалась частота МВПР в 2,5 раза (с 25,6% до 10,1%).

ВПС среди плодов составили 2,3%, в то время как среди новорожденных данная нозология находилась на первом месте (в среднем составляя 32,5%). Учитывая, что в структуре перинатальной смертности ВПС занимают одно из первых мест (Громова 3.3., 2009), а также их высокую распространенность среди новорожденных Чуйской зоны можно утверждать, что пренатальная диагностика ВПС находится не на должном уровне. Следует отметить также низкий уровень антенатальной диагностики пороков ЧЛА, органов дыхания и болезни Дауна.

Таким образом, при изучении частоты и структуры ВПР среди плодов и новорожденных отмечаются значимые различия. Частота ВПР у плодов за исследуемый период увеличилась почти в 2,5 раза, что в определенной степени позволило снизить данную патологию среди новорожденных детей. Данное обстоятельство свидетельствует о том, что наряду с улучшением пренатальной диагностики, необходимо перенести акцент на первичную профилактику, то есть на комплекс мер, позволяющих предупредить появление ВПР.

С целью изучения особенностей формирования ВПР среди плодов и новорожденных нами проанализирована социально-гигиеническая характеристика беременных женщин с ВПР плода и новорожденного.

Основная и контрольная группы были статистически однородны по среднему возрасту, этническому составу, уровню образования, социальному положению.

Время наступления беременности было распределено следующим образом: на летние месяцы пришлось 27,3% зачатий, весенние – 29,5%, зимние и осенние месяцы - 23,5% и 19,4% соответственно. В контрольной группе также наибольшее количество зачатий приходилось на летние и весенние месяцы (35,3% и 31,3%, соответственно), зимние и осенние - 17,1% и 15,9% соответственно. Вместе с тем, время наступления беременности в зимние месяцы встречалось достоверно чаще в основной группе, чем в контроле ($p < 0,01$), и, наоборот, в летний период - в контрольной группе ($p < 0,01$). То есть, ВПР формируются чаще, когда первый критический период беременности приходится на зимний период ($p < 0,01$). А наиболее благоприятным периодом для зачатия являются летние месяцы. Возможно, это связано с тем, что именно в зимние месяцы беременные женщины больше подвержены различным инфекционно-воспалительным заболеваниям, в том числе и вирусным инфекциям.

Определено, что женщины в возрасте до 20 лет достоверно чаще встречались в группе с ВПР плода и новорожденного ($17,1 \pm 1,3\%$ против $10,3\% \pm 1,9$, $p < 0,001$). Преобладания женщин в возрасте 35 лет и старше, на что указывают многие авторы (Крикунова Н.И. и соавт., 1998; Гинзбург Б.Г., 2000; Михеенко Г.А., Шаталов Е.В., 2005) в группе с ВПР плода и новорожденного в нашем исследовании не наблюдалось. Женщины данной возрастной группы встречались с одинаковой частотой ($p > 0,05$) в основной и контрольной группе.

Лекарственные препараты в первой половине беременности - обезболивающие, жаропонижающие, спазмолитики, антибиотики, достоверно чаще принимали женщины основной группы, чем контрольной ($25,5\% \pm 1,5$ против $17,9\% \pm 2,4$, $p < 0,01$).

При изучении акушерского анамнеза беременных с ВПР плода и новорожденного было установлено, что по числу беременностей сравниваемые группы были статистически однородны ($p > 0,05$), но статистически различимы по отягощенному акушерскому анамнезу ($p < 0,001$). Так, в основной группе самопроизвольные выкидыши, многократно проведенные аборт, ВПР в предыдущих беременностях, замершие беременности на различных сроках гестации наблюдались в $23,5 \pm 1,5\%$ (то есть, почти у каждой четвертой женщины с ВПР плода и новорожденного), против $14,3 \pm 2,2\%$ в контрольной группе. Среди факторов, отягощающих акушерский анамнез, статистически достоверными оказались наличие в анамнезе самопроизвольных выкидышей ($12,6 \pm 1,1\%$ против

5,9±1,5, $p < 0,001$) и рождение детей с ВПР от предыдущих беременностей (3,8±0,6% против 1,6±0,8%, $p < 0,01$).

Анализ течения данной беременности выявил, что в основной группе достоверно чаще наблюдалась угроза прерывания беременности (УПБ) в первом триместре (23,9±1,5% против 12,7±2,0%, $p < 0,001$).

Ранний токсикоз и поздний гестоз осложняли течение беременности у каждой второй женщины основной группы, что в 1,7 раза чаще, чем в группе контроля. Причем статистически достоверным являлось наличие раннего токсикоза беременных в основной группе, чем в группе контроля (48,8±2,9% против 20,0±2,5%, $p < 0,001$).

ОРВИ в группе женщин с ВПР плода и новорожденного в период данной беременности встречались в 2 раза чаще (33,0±1,6% против 15,9±2,3%, $p < 0,001$).

В нашем исследовании не выявлено достоверной разницы по наличию у беременных обеих групп экстрагенитальной патологии (8,0±0,9% в основной группе, против 12,3±2,0% в группе контроля, $p > 0,05$). Также нет различия по наличию воспалительных заболеваний органов малого таза. В обеих группах данная патология встречалась в 4,8% случаев. Анемия беременной встречалась достоверно чаще в группе контроля (35,7±3,0% против 18,1±1,3%, $p < 0,001$).

Результаты проведенного клинического и эхографического исследования показали, что ФПН в 1,5 раза чаще отмечалась у женщин основной группы (17,1±1,3% против 11,5±2,0%, $p < 0,01$), а изменение количества околоплодных вод среди женщин с ВПР плода и новорожденного - в 3,6 раз (50,7±1,7% против 13,9±2,1%, $p < 0,001$). При этом наиболее часто встречалось многоводие (36,7±1,6% против 8,7±1,8%, $p < 0,001$), маловодие наблюдалось несколько реже (14,0±1,2% против 5,2±1,4, $p < 0,001$). Известно, что маловодие и многоводие это универсальный интегрированный ответ женского организма на любое выраженное неблагополучие в состоянии здоровья беременной или плода, связанное с перенесенными инфекциями, эндокринной патологией и другими неблагоприятными факторами внутренней и внешней среды. Это объясняет, почему врожденные пороки плода статистически ассоциированы с маловодием и многоводием и являются факторами высокого риска врожденных пороков развития плода (Зубкова М.В., 2007).

Исследование на ПИ выявило, что у всех обследованных детей, как в основной, так и в контрольной группе, в 100% случаев диагностированы иммунологические маркеры к той или иной инфекции или ассоциации инфекционных агентов. Иммуноглобулины (Ig) класса G к ВПГ были обнаружены у 98,6 % обследованных новорожденных и у 83,7 % детей

группы контроля ($p > 0,05$), к ЦМВ - у 97,2% и 96,7%, соответственно ($p > 0,05$). IgG к вирусу краснухи были выявлены в 64,8% случаев в основной группе и в 88,5% в группе контроля, что является следствием ранее проведенной в республике вакцинации женщин детородного возраста против данной инфекции. В то же время из общего числа обследованных у 29,9% не было данных иммунологических маркеров, что формирует большую опасность возникновения синдрома врожденной краснухи.

IgG к вирусным инфекциям были представлены в основном вирус-вирусными ассоциациями и встречались одинаково часто в основной и в контрольной группах (55,4% и 61,3% соответственно, $p > 0,05$).

IgM к вирусной инфекции, свидетельствующие об острой инфекции были выявлены в основной группе только в 4,8 % случаев, а в контрольной группе - 9,6% ($p > 0,05$). Редкое выявление IgM в опытной группе может быть объяснено очень ранним воздействием патогенных микроорганизмов на эмбрион, когда он еще не способен вырабатывать собственные защитные антитела и вирусы легко проникают в его организм, нарушая органогенез.

При дополнительном исследовании 40 образцов крови детей с ВПР методом ПЦР в 50% случаев были выявлены вирусные антигены: у 15 детей был выявлен антиген ЦМВ инфекции (37,5%) и у 5 – антиген вируса простого герпеса (12,5%). Следовательно, отсутствие иммунологических маркеров острой вирусной инфекции не исключает роли персистирующей герпесвирусной и, прежде всего ЦМВ инфекции в формировании ВПР.

IgG к вирусно-бактериальным ассоциациям и ассоциации вирусов, бактерий и простейших несколько чаще встречались в основной группе, однако разница была недостоверна (44,5% и 38,3% соответственно, $p > 0,05$).

В тоже время ассоциации хламидийной инфекции, абсолютно патогенной для человека, с другими встречались достоверно чаще в основной группе, чем в контроле (27,0% и 6,5%, $p < 0,01$). Хотя ВПР не являются патогномичными для хламидийной инфекции (Гриноу А., и соавт., 2000), осложнения урогенитального хламидиоза приводят к выраженным нарушениям иммунорегуляции, в частности с угнетению уровня Т-лимфоцитов, Т-хелперов, снижению интерферонного статуса больных, что, в свою очередь, способствует более легкому проникновению вирусов в клетку. Установлено, что иммунный ответ на вирус может сопровождаться не только защитным, но и повреждающим действием. Эти данные согласуются с работами, в которых показано, что при заболевании женщин хламидиозом в ранние сроки беременности могут формироваться инфекционные эмбриопатии, проявляющиеся ВПР, первичной плацентарной недостаточностью (Кузьмин В.Н., 2003; Wilson R.D., 2007).

Следует особо отметить, что антитела одновременно к пяти и шести инфекционным агентам встречались только в основной группе, что может свидетельствовать об этиологической роли в генезе ВПР комбинации многих инфекционных агентов.

Таким образом, результаты нашего исследования подтверждают важную роль в этиологической структуре ВПР вирус-вирусных и вирусно-бактериальных ассоциаций и, прежде всего, комбинации хламидийной инфекции с другими инфекционными агентами.

Для успешного управления риском рождения детей с ВПР ключевым моментом является выявление возможных факторов риска. Рассчитанные нами значения отношения шансов и сопряженных с ним показателей указанных ниже факторов риска свидетельствуют о сильной связи между воздействующим фактором и развитием ВПР (табл. 2).

Таблица 2 - Факторы риска ВПР и их эпидемиологическая характеристика

Факторы риска	OR	LR ⁺	LR ⁻	Se,%	Sp%	AP,%
Патология околоплодных вод	6,5	3,6	0,6	51	86	84,0
Многоводие	7,3	4,2	0,6	49	90	86,3
Маловодие	4,7	3,6	0,8	22	94	78,9
Перинатальные инфекции	5,4	4,6	0,8	27	94	81,1
Ранний токсикоз беременных	3,6	2,1	0,7	49	77	71,4
ОРВИ при беременности (лихорадка)	2,6	2,0	0,7	33	84	61,5
ВПР при предыдущих беременностях	2,4	1,5	0,9	3	98	58,8
Самопроизвольные выкидыши	2,3	2,2	0,9	12	94	56,5
УПБ в первом триместре	1,7	1,5	0,9	27	82	41,8
Возраст матери моложе 20 лет	1,7	1,5	0,9	17	89	41,1
Прием лекарств в период беременности	1,6	1,4	0,9	25	82	36,0
ФПН	1,6	1,4	0,9	17	85	36,7

Как следует из таблицы, высокие показатели отношения шансов (OR) и высокий процент атрибутивного риска (AP) отмечены при патологии околоплодных вод (84% и 6,5). При многоводии этот показатель составил 86,3% и 7,3; при маловодии - 78,9% и 4,7. Данные риск-факторы являются также высокоспецифичными - 90% и 94% соответственно. Следовательно, патология околоплодных вод является одним из факторов, свидетельствующим о вероятности наличия ВПР. Высокими показателями AP и OR обладает фактор риска в виде перенесенной ПИ (81,1% и 5,4) со значимым показателем специфичности (94%). Остальные факторы риска

ВПР, хотя имеют меньшие показатели АР, тем не менее, также являются значимыми (OR=>1,5).

Далее нами была изучена клинико-функциональная характеристика ВПС у детей раннего возраста и особенности их формирования. Структура ВПС отражена в табл. 3.

Таблица 3 - Структура ВПС у детей

ВПС		абс	%
I. С гиперволемией МКК	ДМЖП	50	33,3
	ДМПП	14	9,3
	ОАП	9	6,0
	ДМЖП+ДМПП	15	10,0
	ДМЖП+ОАП	6	4,0
	ТАДЛВ	5	3,3
	Итого	99	65,9
II. С гиповолемией МКК	Болезнь Фалло	16	10,7
	ИСЛА	3	2,0
	Аномалия Эбштейна	1	0,7
	Итого	20	13,4
III. Без изменения легочного кровотока	Декстракардия	3	2,0
	аномалии дуги аорты	4	2,7
	Итого	7	4,7
IV. Комбинированные пороки	ТМС	5	3,3
	ОМС от ОЖ	4	2,7
	ОАС	3	2,0
	2-х камерное сердце	2	1,3
	3-х камерное сердце	5	3,3
	СГЛС	2	1,3
	Итого	21	14
прочие		3	2,0
Итого		150	100

Примечание: МКК – малый круг кровообращения; ТАДЛВ - тотальный аномальный дренаж легочных вен; ТМА - транспозиция магистральных артерий; ОМС от ОЖ - отхождение магистральных сосудов от одного желудочка; ОАС - общий артериальный ствол; ИСЛА – изолированный стеноз легочной артерии; СГЛС – синдром гипоплазии левого сердца. Прочие – недостаточность клапанов ЛА, неполный атриовентрикулярный канал, атрезия трехстворчатого клапана

При этом структура ВПС имела некоторые возрастные особенности (табл. 5). Во всех возрастных группах доминировали пороки с обогащением МКК. На 2-ом месте у новорожденных были комбинированные пороки (18,0%), а у детей грудного возраста и старше года – ВПС с гиповолемией МКК (17,1% и 14,6% соответственно).

Таблица 4 - Структура ВПС в возрастном аспекте

ВПС	0-28 дней N (%)	29дней -12 месяцев N (%)	старше года N (%)
ВПС с гиперволемией МКК	41 (67,2%)	27 (65,9%)	31 (64,6%)
ВПС с гиповолемией МКК	6 (9,8%)	7 (17,1%)	7 (14,6%)
С неизменным легочным кровоотком	3 (4,9)	1(2,4)	3 (6,3)
Комбинированные	11 (18,0%)	6 (14,6%)	4 (8,3%)
прочие	-	-	3 (6,3)
Всего	61 (100%)	41 (100%)	48 (100%)

Частота пороков IY группы с возрастом уменьшалась (18,0%; 14,6% и 8,3%). Это свидетельствует о том, что многие дети с комбинированными пороками погибали в раннем возрасте. Более редкая встречаемость пороков II группы у новорожденных, чем у детей грудного возраста и старше года, может свидетельствовать о более поздней манифестации части этих пороков (особенно в случаях небольшого стеноза легочной артерии), а также о поздней их диагностике в периоде новорожденности.

В структуре ВПС с гиперволемией МКК во всех возрастных группах доминировали ДМЖП (табл. 5). В тоже время, среди новорожденных в 2 раза, а у грудных детей в 1,5 раза чаще, чем у детей старше одного года, встречались сочетание ДМЖП с ДМПП или ДМЖП с ОАП. Изолированные ДМПП и ОАП, наоборот, наблюдались чаще у детей старше года. Превалирование ДМПП и ОАП у детей старшего возраста связано с прогрессированием гемодинамических нарушений при небольших и средних дефектах с течением времени, а, следовательно, и их манифестацией в этом возрасте.

До 80% ВПС с обеднением МКК приходится на болезнь Фалло. При чем в структуре этой болезни 75% занимает тетрада Фалло, реже – триада (18,7%) и пентада (6,3%). Болезнь Фалло (тетрада, триада и пентада) наиболее распространена у детей грудного возраста. У новорожденных она встречалась в 1,75 раза, а детей старше года в 1,4 раз реже, чем в грудном возрасте. Это свидетельствует о том, что во многих случаях манифестация данного порока происходит в грудном возрасте, и определенная часть из них

погибает в этот период. ИСЛА наоборот выявлялся чаще у детей старше года, что может свидетельствовать о более поздней манифестации и диагностике этого порока.

Таблица 5 - Структура ВПС с обогащением МКК

Вариант ВПС	Новорожденные N (%)	1-12 месяцев N (%)	старше года N (%)
ДМЖП	20 (48,78)	14 (51,85)	16 (51,61)
ДМПП	5 (12,20)	3 (11,11)	6 (19,35)
ОАП	3 (7,32)	2 (7,41)	4 (12,90)
ДМЖП+ДМПП	8 (19,51)	4 (14,81)	3 (9,68)
ДМЖП+ОАП	3 (7,32)	2 (7,41)	1 (3,23)
ТАДЛВ	2 (4,88)	2 (7,41)	1 (3,23)
Всего	41 (100%)	27 (100%)	31 (100%)

Комбинированные пороки сердца встречались чаще среди новорожденных и детей грудного возраста, чем среди детей старше года. При этом в раннем возрасте встречались наиболее тяжелые пороки с высоким уровнем летальности - двух- или трехкамерное сердце, полная ТМА с интактной межжелудочковой перегородкой, СГЛС. У детей старше года среди комбинированных пороков встречались корригированная ТМА и отхождение магистральных сосудов от одного из желудочков.

В 23 случаях (22,5%) у детей младше одного года ВПС выявлялся в составе МВПР, из них в 65,2 % в периоде новорожденности. В 5 случаях ВПС сочетался с дефектом нервной трубки (4,9%), в 4 - с атрезией ануса (3,9%), в 3 – с аномалией челюстно-лицевого аппарата (2,9%). Одинаково часто наблюдались сочетание ВПС с атрезией пищевода, пороками легких и МВС – по 2 случая (2,0%). В 5 случаях (4,9%) имело место вовлечение пороков более 2 систем. У 7 детей наряду с ВПС (6,9%) имел место синдром Дауна, причем в этих случаях чаще наблюдался ДМПП (71,4%).

Из пороков сердца в составе МВПР наиболее часто встречался ДМЖП – 65,2%, далее следовали ДМПП - 21,7%. Реже наблюдалось сочетание экстракардиальных пороков развития с аномалиями положения сердца и полным отсутствием межжелудочковой перегородки в виде 3-камерного сердца. Сочетание ВПС с другими аномалиями (врожденная тугоухость) у детей старше года было отмечено лишь в одном случае.

Следует отметить, что достаточно часто - в 28 случаях (18,7%) порок сердца сопровождали стигмы дисэмбриогенеза, в том числе и малые аномалии сердца в виде открытого овального окна, дополнительной хорды

или пролапса митрального клапана. При этом высокий уровень стигматизации был особенно характерен для больных с ОАП.

В 14 (9,3%) случаях выявлена наследственная отягощенность, при этом ВПС отмечался у мамы и /или ее близких родственников в 7 случаях (50%), у отца и /или его ближайших родственников в 4 случаях (28,6%) и в 3 случаях (21,4%) ВПС диагностирован у сиблингов.

Анализ историй болезней умерших больных выявил, что у 43,2% детей (263 случая) причиной смерти были ВПР и более трети из них, 90 случаев (34,2%), имели ВПС.

Среди умерших новорожденных в 47,5% (19 случаев) ВПС сочетались с другими экстракардиальными пороками развития, причем среди детей умерших в первую неделю жизни в 62,5% порок сердца выявлялся в составе множественных многосистемных пороков развития. Комбинированные пороки сердца были выявлены в 25%. Из экстракардиальных пороков среди умерших новорожденных встречались пороки ЖКТ - 5 случаев (26,3%), пороки МВС - 3 случая (15,8%), 2 случая СМГ (10,5%), по одному случаю - эмбриональной и диафрагмальной грыж (5,3%). В 7 случаях (36,8%) ВПС сочетались с пороками более двух систем. Это свидетельствует о том, что ВПР в сочетании с ВПС, даже вполне курабельными формами, имеют серьезный прогноз в отношении жизни пациентов. Данный факт диктует необходимость раннего выявления ВПС у пациентов с ВПР и проведения соответствующей коррекции в тактике лечения и ведения таких больных.

После периода новорожденности дети чаще умирали от пороков сердца с гипер- и гиповолемией МКК (58,7% и 15,2%, соответственно).

Следует отметить, что большую часть изолированных врожденных пороков сердца у детей раннего возраста можно было бы с успехом корригировать оперативным путем.

Основные клинические проявления ВПС варьировали в зависимости от анатомических особенностей порока и степени его компенсации, возраста ребенка и наличия сопутствующих заболеваний. В нашем исследовании в первую неделю жизни в основном были диагностированы пороки, при которых гемодинамика нарушается еще внутриутробно - атрезия клапанных отверстий, недоразвитие отделов сердца, ТМА с интактной межжелудочковой перегородкой, двух- или трехкамерное сердце, ОАС. В клинике, как правило, сразу или же вскоре после рождения появлялись адинамия, одышка с втяжением уступчивых мест грудной клетки, цианоз или бледность с сероватым оттенком, расширение границ сердца, приглушение тонов, тахикардия, систолический шум, хотя последний нередко (42,9%) отсутствовал или был не постоянен. Сердечная недостаточность, либо тяжелая артериальная гипоксемия возникали в первые дни жизни и быстро

прогрессировали. Выраженное снижение сатурации (SaO_2) - $< 80\%$ отмечалось при полной ТМА и атрезии легочной артерии. Тогда как при таких пороках как трех- и двухкамерное сердце, ОАС сатурация была снижена умеренно – 88-92%. Лишь в одном случае ОАС в сочетании с выраженным стенозом легочной артерии наблюдалось значимое снижение SaO_2 ($< 80\%$).

Из пороков с гиповолемией малого круга в периоде новорожденности наиболее часто встречалась тетрада Фалло. Первые симптомы – цианоз разной степени выраженности (от умеренного до резкого), одышка, гипоксические приступы. Объективно определялось расширение границ сердца в обе стороны, больше вправо, тахикардия, систолический шум, как правило, грубый с эпицентром в III и IV межреберье слева. II тон над легочной артерией (ЛА) ослаблен или сохранен. Признаки правожелудочковой недостаточности были выявлены лишь в одном случае. Рентгенологически определялось обеднение легочного рисунка, увеличение сердечной тени в поперечнике с приподнятой верхушкой и подчеркнутой талией. На ЭКГ были обнаружены отклонение электрической оси вправо, признаки гипертрофии правого желудочка. С возрастом у этих детей появлялись одышечно-цианотические приступы, присоединялось отставание в физическом развитии, нередко формировался «сердечный горб», появлялся симптом «часовых стекол» (обычно после 6 месяцев). Пневмонии для детей с тетрадой Фалло были не характерны, и встречались в случаях с умеренным стенозом.

Обычно к концу 2-й или на третьей неделе жизни диагностировались ДМПП, широкий ОАП и большие ДМЖП.

ДМПП в периоде новорожденности во многих случаях выявлялся случайно, в связи с обнаружением шума в сердце, обычно мягкого тембра во II- III межреберье слева от грудины с малой зоной проведения, акцента и расщепления II тон на ЛА. В случаях больших дефектов возникали симптомы тотальной сердечной недостаточности. На ЭКГ для ДМПП было характерно отклонение электрической оси вправо, признаки гипертрофии правого предсердия и правого желудочка. У одного ребенка с ДМПП отмечалась эстрасистолия в виде аллоритмии.

Клинически значимый ОАП в периоде новорожденности проявлялся симптомами сердечной недостаточности. При аускультации чаще выявлялся систолический шум во II-III межреберье слева от грудины, типичный систоло-диастолический «машинный шум» для новорожденных не был характерен. Рентгенологически определялось увеличение размеров сердца (КТИ от 0,56 до 0,65), усиление легочного рисунка. На ЭКГ - комбинированная гипертрофия обоих желудочков, нормальное положение

электрической оси сердца было выявлено у большинства больных, реже отмечалось отклонение вправо или влево.

Первые симптомы больших и средних дефектов перегородок - вялость, затруднения при кормлении, цианоз носогубного треугольника, одышка, усиливающаяся при беспокойстве, плохая прибавка в весе. Со стороны сердца при ДМЖП определялся усиленный верхушечный толчок, расширение границ в обе стороны, больше влево, акцент II тона над ЛА, систолический шум с эпицентром в III-IV межреберье (иногда II- III межреберье вдоль левого края грудины, в некоторых случаях без четкого эпицентра) с большой зоной проведения во все точки аускультации и на спину, в случаях очень больших дефектов шум отсутствовал или был непостоянным. Малые и средние дефекты межжелудочковой перегородки были обнаружены у новорожденных нередко уже на первой неделе жизни по наличию грубого шума в сердце, как правило, случайно при сопутствующей патологии (конъюгационная желтуха, перинатальная энцефалопатия, ОРВИ и др.). Клинико-функциональные проявления ДМЖП отражены в таблице 6.

Помимо клинических симптомов, позволяющих заподозрить ВПС в периоде новорожденности, факторами диагностического внимания являются: наличие ВПР или ВПС в предыдущих беременностях, самопроизвольные аборт и перинатальные потери в анамнезе, наличие ВПС среди близких родственников, стигмы дизэмбриогенеза.

Из инструментальных методов исследования вспомогательное значение в диагностике ВПС имеет электрокардиографический метод, позволяющий выявить признаки гипертрофии и перегрузки различных отделов сердца, аритмии.

Рентгенологическое исследование дает информацию о состоянии МКК, об изменении конфигурации тени сердца и сосудов, о наличии кардиомегалии.

Допплер-эхокардиография является основным, высокоинформативным неинвазивным методом диагностики ВПС, позволяющим провести диагностику дефектов перегородок сердца, поражения атриовентрикулярных и полулунных клапанов, размеры и расположение камер сердца и магистральных сосудов, а также оценить сократительную способность миокарда.

Метод пульсоксиметрии наряду с другими исследованиями может быть полезен при проведении дифференциальной диагностики сердечной патологии. Рутинный скрининг SaO_2 у доношенных новорожденных в первые 48 часов жизни увеличивает вероятность обнаружения целого ряда критических ВПС и, прежде всего, протокозависимых пороков (атрезия

легочной артерии с рестриктивной или с интактной межжелудочковой перегородкой, пороки с резким стенозом легочной артерии, СГЛС и др.).

Таблица 6- Клинико-функциональные проявления ДМЖП

Симптомы	Размер дефекта (см)		
	Малый < 0,5	Средний 0,5-1,0	Большой >1,0
Цвет кожи и слизистых	норма или периоральный цианоз	периоральный цианоз в покое	акроцианоз или бледность
Одышка	отсутствует	в покое, ↑ при нагрузке	с участием вспомогательной мускулатуры
ЧСС	тахикардия при беспокойстве	Тахикардия, усиливается при нагрузке	тахикардия, при декомпенсации брадикардия
Звучность тонов	сохранена	акцент 2 тона	акцент 2 тона или ↓ тонов
Шум	3-4 степени, эпицентр III-IV, реже II-III межреберье	4-5 степени, эпицентр III-IV, реже II-III межреберье	2-3 степени, эпицентр III-IV межреберье, может отсутствовать
Рентгенограмма	норма, редко сосудистого рисунка и ↑сердца (КТИ - 0,55-0,61)	↑сосудистого рисунка и ↑сердца (КТИ - 0,6-0,7)	↑ сосудистого рисунка, кардиомегалия (КТИ>0,7)
↑печени	нет	2-3 см	> 3см
отеки	нет	обычно нет	могут быть
ЭКГ	Физиологическая норма	ГЛЖ или ГЛЖ+ГПЖ	ГЛЖ+ГПЖ, либо ГПП и ГПЖ
НК	нет	1-2 ст.	2-3 ст.

Примечание - ГЛЖ - гипертрофия левого желудочка; ГПЖ - гипертрофия правого желудочка; ГПП - гипертрофия правого предсердия; КТИ – кардиоторакальный индекс, НК – недостаточность кровообращения.

При изучении клинико-диагностической роли полиморфизмов С677Т и А1298С гена фолатного обмена - МТНFR в формировании ВПС оказалось, что по полиморфизму С677Т у детей с ВПС и их матерей частота встречаемости СС, СТ и ТТ генотипов в основной и контрольной группах достоверно не различалась ($p>0,05$). Также не было выявлено достоверных различий по частоте встречаемости С и Т аллелей в сравниваемых группах (табл.8).

Таблица 8 - Частота встречаемости генотипов и аллелей полиморфизма С677Т гена МТНFR у детей и матерей основной и контрольной групп

Генотип С677Т	Дети N (%)		Матери N (%)	
	ВПС	Контроль	ВПС	Контроль
СС	26 (46,5)	20 (43,5)	35 (49,3)	22 (46,8)
СТ	27 (48,0)	20 (43,5)	33 (43,6)	23 (49,0)
ТТ	3 (5,5)	6 (13,0)	3 (4,2)	2 (4,2)
Всего	56	46	71	47
С аллель	79 (71,8)	60 (65,2)	80 (72,7)	65 (69,1)
Т аллель	31 (28,2)	32 (34,8)	30 (27,3)	29 (30,9)
	χ^2 генотип=1,863 $p=0,3940$ OR=0,9		χ^2 генотип=0,072 $p=0,964$ OR=0,9	
	χ^2 аллель=0,3157,1 $p=0,5742$		χ^2 аллель=0,044 $p=0,833$	

Тогда как по полиморфизму А1298С среди матерей основной группы достоверно чаще встречались мутантные АС и СС генотипы, а в контрольной группе - АА генотип ($\chi^2=7,3$; $p<0,05$). Частота мутантного аллеля С также достоверно преобладала в основной группе ($\chi^2=6,67$, $p<0,01$).

Гомозиготный мутантный генотип СС был выявлен у 8,4% мам, имеющих ребенка с ВПС, и не был выявлен ни в одном случае среди мам контрольной группы. Среди детей основной группы с еще большей степенью достоверности встречались генотипы АС и СС, а в контрольной группе – «дикий» генотип АА ($\chi^2=12,09$; $p<0,01$). Мутантный аллель 1298 С также достоверно чаще встречался у детей основной группы ($p<0,01$), хотя гомозиготный мутантный генотип 1298 СС встречался одинаково часто как в основной, так и в контрольной группах (табл.9).

Таблица 9 - Частота встречаемости генотипов и аллелей полиморфизма А1298С гена МТНFR у детей и матерей основной и контрольной групп

Генотип А1298С	Дети, N (%)		Матери, N (%)	
	ВПС	Контроль	ВПС	Контроль
АА	22 (39,3)	33 (71,8)	38 (53,6)	34 (72,3)
АС	31 (55,3)	10 (21,7)	27 (38,0)	13 (27,7)
СС	3 (5,4)	3 (6,5)	6 (8,4)	0
Всего	56 (100)	46 (100)	70 (100)	47 (100)
А аллель	75 (67,0)	76 (82,6)	104 (74,0)	81 (86,0)
С аллель	37 (33,0)	16 (17,4)	36 (26,0)	13 (14,0)
	χ^2 генотип=12,09 p=0,002 OR=3,9		χ^2 генотип=6,510 p=0,038 OR=2,3	
	χ^2 аллель=6,43 p=0,011		χ^2 аллель=6,121 p=0,013	

Следующим шагом стало изучение роли комбинации гаплотипов полиморфизмов А1298С и С677Т генов МТНFR. Среди всех обследованных были установлены 8 из 9 возможных гаплотипических вариантов гена МТНFR по исследуемым полиморфизмам (табл. 10).

Таблица 10 - Распределение гаплотипов полиморфизмов С677Т и А1298С гена МТНFR детей и их мам в основной и контрольной группах

Гаплотипы МТНFR	Дети n (%)		Мамы n (%)	
	ВПС	Контроль	ВПС	Контроль
ССаа	11 (19,6)	14 (30,4)	18(25,7)	18 (36,2)
ССас	13 (28,3) *	5 (10,9)	14 (20,0)	5 (10,6)
ССсс	3 (5,4)	3 (6,5)	4 (5,7)	0 (0)
СТАа	10 (17,9)	14 (30,4)	17 (24,3)	15 (31,9)
СТас	16 (28,6)**	4 (8,7)	13 (18,6)	7 (14,9)
СТсс	0	0	1 (1,4)	0
ТТаа	2 (3,6)	6 (13)	3 (4,3)	2 (4,3)
ТТас	1 (1,8)	0	0	0
ТТсс	0	0	0	0

Обнаружена более высокая частота гаплотипа **СТас** и **ССас** среди детей с ВПС и их матерей. Однако разница была достоверна только для гаплотипов **СТас** (p<0,01) и **ССас** (p<0,05) между группами детей. Ранее было показано, что у лиц с комбинированной гетерозиготностью гена МТНFR активность фермента МТНFR снижается на 50-60%, аналогично гомозиготному

состоянию (677ТТ). При этом уровень гомоцистеина у этих лиц выше, чем у лиц, имеющих гетерозиготность только по С677Т, либо только по А1298С (Zetterberg H., et al., 2002). Более частое обнаружение **СТас** гаплотипа в основной группе согласуется с этим положением. Гаплотип **ССсс** встречался только у мам основной группы, тогда как у детей выявлялся одинаково часто и в основной, и в контрольной группе. Гаплотип **ТТaa** встречался чаще среди детей контрольной группы. **СТсс** гаплотип, включающий 3 мутантные аллели, наблюдался лишь в одном случае - у мамы ребенка с ВПС, а **ТТсс** гаплотип, содержащий 4 мутантные аллели, не наблюдался ни в одном случае. Последнее подтверждает гипотезу Isotalo et al.(2000), о том, что комбинированные мутации вызывают повреждение и гибель плода.

Резюмируя вышеизложенные данные можно заключить, что имеется клиничко-генетическая значимость носительства матерями генотипа СС и АС полиморфизма А1298С (OR=2,3) и гаплотипов СТсс и плодом – генотипов АС (OR=3,9) полиморфизма А1298С и гаплотипов СТас и ССас для развития ВПС в кыргызской популяции.

С целью выявления факторов риска формирования ВПС, нами была проанализирована социально-гигиеническая характеристика женщин, имеющих ребенка с ВПС. Основная и контрольная группы были статистически однородны по среднему возрасту, этническому составу, уровню образования и социальному положению. Установлено, что ВПС достоверно чаще встречались среди женщин старше 35 лет ($13,3 \pm 2,7\%$ и $7,2 \pm 1,5\%$, $p < 0,05$), что совпадает с данными литературы (Мутафьян О.А., 2002; Шабалов Н.П., 2004; Шарыкин А.С., 2005; Gillum R.F., 1994). Однако в нашем исследовании ВПС достоверно чаще встречались еще и в возрастной группе 31-34 года ($22,0 \pm 3,4\%$ и $14,3 \pm 2,0\%$, $p < 0,05$). При этом не было выявлено определенной сезонности по времени наступления беременности в обследуемых группах ($p > 0,05$).

В зарегистрированном браке родилось $78,1 \pm 3,5\%$ детей контрольной группы и $68,6 \pm 2,6\%$ - основной ($p < 0,05$). Это свидетельствует о том, что при незарегистрированном браке больше отрицательных факторов риска воздействует на беременную женщину – психологический стресс, инфекции передающиеся половым путем и др.

Злоупотребление матерей алкоголем и курением встречалось с одинаковой частотой в обеих исследованных группах ($p > 0,05$).

Неудовлетворительные бытовые условия также наблюдались в равных соотношениях в обеих группах ($p > 0,05$).

По профессиональной принадлежности среди мам обеих групп наибольший удельный вес имели домохозяйки ($66,9\%$ и $70,5\%$,

соответственно). Процент служащих в исследуемых группах достоверно не различался - 22,5% и 19,5% ($p > 0,05$). В тоже время женщины рабочей специальности встречались достоверно чаще в основной группе (4,9% и 1,0%, $p < 0,05$), а процент учащихся был выше в контрольной группе ($p < 0,05$).

Профессиональные вредности (работа с красками, производственный шум и др.) встречались достоверно чаще в основной группе ($5,8 \pm 2,0\%$ и $1,0 \pm 0,6\%$ соответственно, $p < 0,01$).

В нашем исследовании выявлена статистически достоверная разница по наличию у матерей обеих групп соматической патологии ($42,3 \pm 4,2\%$ против $19,5 \pm 2,5\%$, $p < 0,001$). Из соматических заболеваний наиболее значимыми оказались болезни ССС ($8,0 \pm 2,2\%$ против $1,6 \pm 0,7\%$, $p < 0,001$), заболевания ЖКТ ($12,7 \pm 2,7\%$ против $2,9 \pm 1,0\%$, $p < 0,001$) и болезни органов дыхания ($6,0 \pm 1,9\%$ против $1,9 \pm 0,8\%$, $p < 0,01$).

Лекарственные препараты в период данной беременности (обезболивающие, спазмолитики, жаропонижающие, антибиотики) достоверно чаще принимали женщины основной группы, чем контрольной ($60,5 \pm 4,3\%$ и $40,1 \pm 4,4\%$, соответственно, $p < 0,001$).

Частота угрозы прерывания беременности достоверно чаще наблюдалась в основной группе ($55,8 \pm 4,1\%$ против $42,3 \pm 2,8\%$ в группе контроля, $p < 0,01$).

Установлено, что среди матерей детей с ВПС ОРВИ в первом триместре беременности встречались в 2 раза чаще, чем в группе контроля ($17,2 \pm 3,1\%$ против $7,9 \pm 1,5\%$, $p < 0,01$).

Достоверно чаще в основной группе встречались в первом триместре и острые респираторные бактериальные инфекции ($8,3 \pm 2,3\%$ против $2,6 \pm 0,9\%$, $p < 0,05$).

Анемия в период данной беременности встречалась одинаково часто в обеих группах ($33,1 \pm 3,9\%$ против $34,4 \pm 2,7\%$, $p > 0,05$).

Патология околоплодных вод в виде маловодия и ФПН встречались несколько чаще в основной группе, но разница была недостоверна ($p > 0,05$).

Не было выявлено достоверной разницы и в частоте встречаемости урогенитальной инфекции, раннего токсикоза и позднего гестоза в сравниваемых группах ($p > 0,05$).

По числу беременностей и паритету родов сравниваемые группы были статистически однородны ($p > 0,05$), но были статистически различимы ($50,0 \pm 4,1\%$ против $25,0 \pm 2,5\%$, $p < 0,001$) по отягощенному акушерскому анамнезу.

Среди факторов, отягощающих акушерский анамнез, статистически значимыми оказались наличие в анамнезе самопроизвольных выкидышей

($p < 0,001$), рождение детей с ВПР от предыдущих беременностей ($p < 0,01$), в том числе и ВПС ($p < 0,05$), и перинатальные потери ($p < 0,05$).

При анализе характера родов было установлено, что преждевременные роды встречались достоверно чаще ($p < 0,05$) в основной группе, а количество родов через естественные пути и путем кесарева сечения было примерно одинаковым в обеих группах. Осложнения в родах достоверно чаще наблюдались в основной группе ($30,7 \pm 3,8\%$ против $9,4 \pm 1,7\%$, $p < 0,001$), из них статистически значимыми оказались асфиксия ($21,3 \pm 3,3\%$ против $5,8 \pm 1,3\%$, $p < 0,001$) и индукция родов ($8,0 \pm 2,2$ против $1,9 \pm 0,8\%$, $p < 0,01$).

Для определения эпидемиологических характеристик риска в рамках принципов доказательной медицины (Кельмансон И.А., 2004) нами были рассчитаны отношение шансов (OR – odds ratio) и сопряженные с ним показатели - отношение правдоподобия положительных и отрицательных результатов (LR-likelihood ratio), показатели чувствительности и специфичности, атрибутивный риск (таблица 11).

Как следует из табл. 11, наиболее выраженную ассоциативную связь и высокую диагностическую специфичность (97- 99%) имеют такие факторы как ВПС и ВПР при предыдущих родах (OR= 8,7 и 7,7 соответственно), наличие профессиональных вредностей у матери (OR=6,3), заболевания сердца и ЖКТ у матери (OR=6,2 и 5,4 соответственно). Сильная связь и высокая информативность характерна и для таких факторов как перенесенные острые респираторные вирусные и бактериальные инфекции в первом триместре беременности (OR=2,5 и 3,3 соответственно), перинатальные потери и самопроизвольные аборт в анамнезе (OR=3,3 и 2,7 соответственно), носительство генотипов A1298C и C1298C матерью и плодом (OR=2,3 и 3,9 соответственно). Остальные факторы риска обладают несколько меньшими показателями.

При этом значимость факторов риска формирования ВПС и в целом всей группы ВПР несколько отличается. Так ВПС чаще наблюдались у матерей старше 30 лет, тогда ВПР – у женщин моложе 20 лет. В отличии от ВПР, в формировании ВПС особое значение имеет соматическая патология матери. Прежде всего, это болезни сердечно-сосудистой системы, что подтверждает значение генетической составляющей в формировании ВПС. Заболевания ЖКТ, по всей видимости, могут приводить к формированию ВПС путем нарушения фолатного обмена в результате нарушения процессов всасывания и метаболизма фолатов и других витаминов группы В. В тоже время ранний токсикоз беременности, урогенитальные инфекции играют меньшую роль в формировании ВПС, нежели ВПР в целом. Самопроизвольные выкидыши, угроза прерывания беременности, острые респираторные и бактериальные инфекции имеют значение в формировании

как ВПС, так и ВПР. В формировании ВПР большее значение имеют нарушения ФПН, нарушения околоплодных вод, особенно многоводие. В формировании ВПС патология околоплодных вод имеет значение в меньшей степени, хотя фактор маловодия при этом может играть определенную роль (OR=1,9).

Таблица 11 - Факторы риска формирования ВПС и их эпидемиологическая характеристика

Факторы риска		OR	LR ⁺	LR ⁻	Se, %	Sp, %	AP, %
Возраст матери старше 30 лет		2,0	1,6	0,8	35	78	50
Профессиональные вредности матери		6,3	6,0	0,9	6	99	84
Соматическая патология	Всего	3,0	2,1	0,7	42	80	67
	Болезни ССС	6,2	4,0	0,9	9	98	84
	Болезни ЖКТ	5,4	5,0	0,9	15	97	81
	Болезни органов дыхания	3,6	1,9	0,5	64	67	72
Отягощенный акушерский анамнез	Самопроизвольные аборт	2,7	2,3	0,9	18	92	63
	ВПС в предыдущих беременностях	8,7	3,0	1,0	3	99	89
	ВПР в предыдущих беременностях	7,7	5,0	1,0	5	99	77
	Перинатальные потери	3,3	2,7	0,9	8	97	67
ОРИ (вирусные и бактериальные) в I триместре		2,5	1,6	0,8	44	73	60
Прием лекарств во время беременности		2,3	1,5	0,6	60	60	57
Угроза прерывания беременности		1,9	1,5	0,8	52	64	47
Маловодие		1,9	1,5	1,0	6	96	47
Генотип A1298C и C1298C матери		2,3	1,4	0,6	71	48	57
Генотип A1298C плода		3,9	1,8	0,5	72	61	74

Таким образом, результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что ВПР это гетерогенная группа, имеющая как общие, так и индивидуальные особенности этиопатогенеза, требующие комплексного подхода для устранения главных причин, ведущих к росту врожденной патологии в популяции. Одной из главных задач профилактики врожденной

патологии является организация системы мониторинга ВПР в республике, базирующаяся на непрерывном слежении за частотой ВПР с динамической оценкой ситуации, включающей анализ распространенности пороков развития и определением популяционного риска. При этом процесс слежения за распространенностью ВПР и эффективностью проводимых профилактических программ должен быть непрерывным. При повышении базовых частот ВПР необходимы действия, направленные на оценку риска: эпидемиологический анализ случаев ВПР, выявление факторов риска ВПР, поиск факторов окружающей среды, обусловивших изменение частоты ВПР, то есть система мониторинга ВПР предполагает включение мер профилактики на популяционном и индивидуальном уровнях.

Следующим моментом успешного решения вопросов профилактики ВПР является возможность управлением риском рождения детей с ВПР путем:

- Организации комплекса просветительских и социально-гигиенических мероприятий, пропагандирующих планируемую беременность и разъясняющих медицинским специалистам и самим женщинам факторы риска ВПР и возможные пути их снижения.
- Широкого внедрения периконцепционного приема поливитаминовых препаратов, содержащих фолиевую кислоту (1 мг), женщинами репродуктивного возраста. При наличии факторов риска ВПР доза ФК, согласно международным рекомендациям (WHO, 2002), должна быть увеличена до 4 мг в сутки.
- Улучшения качества наблюдения за беременной женщиной и ранней пренатальной диагностики ВПР.
- Расширения сети и укрепление материально-технической базы медико-генетических консультаций.

Выводы

1. Частота и структура ВПР зависят от экологической ситуации региона. Частота ВПР в самой экологически неблагополучной зоне – г. Бишкек в 1,3 раз выше, чем в г. Карабалта, и в 2 раза - в г. Токмак ($p < 0,001$). Динамика частоты врожденных пороков имеет циклический характер, что указывает на изменение интенсивности действия неблагоприятных факторов, либо на появление новых тератогенов. Ведущими в структуре ВПР в г. Бишкек являются ВПС (26,9%), в г. Карабалта – пороки костно-мышечной системы (24,1%), в г. Токмак – пороки ЦНС (30,4%).

2. Факторами риска формирования пороков развития плода и новорожденного с высокими показателями отношения шансов являются: перинатальные инфекции матери (OR=5,3), ОРВИ с лихорадкой в

I триместре беременности (OR=2,6), наличие ВПР в предыдущих беременностях (OR=2,4), самопроизвольные выкидыши в анамнезе (OR=2,3), возраст матери моложе 20 лет (OR=1,7), прием лекарственных препаратов (OR=1,6).

3. Факторами риска формирования ВПС у плода и новорожденного с высокими показателями отношения шансов являются: ВПС и ВПР в предыдущих беременностях (OR= 8,7 и 7,7 соответственно), наличие у матери профессиональных вредностей (OR=6,3), болезней ССС (OR= 6,2), ЖКТ (OR= 5,4) и органов дыхания (OR= 3,6), перинатальные потери (OR=3,3) и самопроизвольные аборт (OR=2,7) в анамнезе, острые респираторные инфекции, перенесенные в I триместре беременности (OR=2,5), прием лекарственных препаратов во время беременности (OR=2,3), возраст матери старше 30 лет (OR=2,0).

4. Беременность при ВПР плода достоверно чаще осложняется патологией околоплодных вод (OR=6,5), угрозой прерывания беременности в первом триместре беременности (OR=1,7), фетоплацентарной недостаточностью (OR=1,6).

5. Выявлена клиничко-генетическая значимость носительства матерями генотипа СС и АС полиморфизма А1298С и гаплотипов СТсс, а плодом – генотипов АС полиморфизма А1298С и гаплотипов СТас и ССас для развития ВПС в кыргызской популяции.

6. ВПС имеют возрастные особенности структуры и клинических проявлений. В периоде новорожденности чаще, чем в другие возрастные периоды, встречаются комбинированные пороки и ВПС в составе МВПР. Определение SaO₂ у доношенных новорожденных в первые 48 часов жизни увеличивает вероятность обнаружения критических протокозависимых пороков сердца (атрезия легочной артерии с рестриктивной или с интактной межжелудочковой перегородкой, пороки с резким стенозом легочной артерии, синдром гипоплазии левого сердца и др.).

7. В республиканский регистр должны быть включены структурные ВПР живо- и мертворожденных и элиминированных плодов. Это позволит обеспечить более достоверный учет ВПР и оценить эффективность антенатальной диагностики пороков развития.

Практические рекомендации

1. Разработать республиканский регистр ВПР и программу их мониторинга, что позволит прогнозировать динамику ВПР в популяции и проводить направленные медико-социальные мероприятия.

2. В случае наличия факторов высокого риска ВПР, в том числе и ВПС, проводить фолатное лечение в периконцепционный период в ежедневной дозе 2-3 мг и активную пренатальную диагностику.
3. При носительстве СС и АС генотипа полиморфизма А1298С гена МТНFR и гаплотипов СТас и СТсс рекомендуемая доза фолиевой кислоты будущей матери должна составлять 4-5 мг.
4. Включать беременных с корригируемыми пороками развития плода в группу риска по возникновению акушерских и перинатальных осложнений.
5. При подозрении на ВПС предложить определять сатурацию крови методом пульсоксиметрии в первые 48 -72 часа после рождения ребенка с целью раннего выявления критических протокозависимых пороков сердца.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

1. **Алдашева Н.М.** Синдром Марфана [Текст] / Х.М. Сушанло, Т.Д. Счастливая, Н.М. Алдашева // Избранные вопросы детской пульмонологии, аллергологии, неонатологии и хирургии: сб.науч. тр.- Бишкек, 2000.- С.112-115.
2. **Алдашева Н.М.** К вопросу о заболевании почек у детей [Текст] / С.Д. Боконбаева, Х.М. Сушанло, Т.Д. Счастливая, Н.М. Алдашева и др. Избранные вопросы детской пульмонологии, аллергологии, неонатологии и хирургии: сб.науч. тр.- Бишкек, 2000.- С. 53-59.
3. **Алдашева Н.М.** Состояние здоровья детей первых двух лет жизни из Дома ребенка г. Бишкек [Текст] / С.Д. Боконбаева, Х.М. Сушанло, Т.Д. Счастливая, Н.М. Алдашева // Центрально-Азиатский медицинский журнал. - 2002.- Т. УШ.- № 3-4.- С. 250-253.
4. **Алдашева Н.М.** Некоторые аспекты развития отечественной педиатрии [Текст] / С.Д. Боконбаева, Х.М. Сушанло, Т.Д. Счастливая, Н.М. Алдашева // Физиология, морфология и патология человека и животных в климатогеографических условиях Кыргызстана: сб.науч. тр.- Бишкек, 2003.- С.122-127.
5. **Алдашева Н.М.** Популяционный мониторинг физического развития школьников г. Бишкек [Текст] / С.Д. Боконбаева, Х.М. Сушанло, Т.Д. Счастливая, Н.М. Алдашева // Физиология, морфология и патология человека и животных в климатогеографических условиях Кыргызстана: сб.науч. тр.- Бишкек, 2003.- С.127-135.

6. **Алдашева Н.М.** Клиническое исследование здорового и больного ребенка [Текст] / С.Д. Боконбаева, Х.М. Сушанло, Т.Д. Счастливая, Н.М. Алдашева.- Учебное пособие: КРСУ.- Бишкек 2003.- 307с.
7. **Алдашева Н.М.** Динамика физического развития и заболеваемости школьников-кыргызов г. Бишкек [Текст] / С.Д. Боконбаева, Х.М. Сушанло, Т.Д. Счастливая, Н.М. Алдашева // Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета.- 2004.- Т.4.- №5.- С. 43-47.
8. **Алдашева Н.М.** Структура и динамика врожденных пороков развития по данным УЗИ в антенатальном периоде [Текст] / С.Д. Боконбаева, Н.М. Алдашева, Т.В. Панасенко, А.В. Лобзова // Приоритетные направления в охране здоровья детей: - сб.науч. тр.- Бишкек, 2005.- С.195-198.
9. **Алдашева Н.М.** Роль средовых факторов в перинатальной и неонатальной заболеваемости и смертности [Текст] / С.Д. Боконбаева, Н.М. Алдашева, Т.В. Панасенко, А.В. Лобзова // Приоритетные направления в охране здоровья детей: - сб.науч. тр.- Бишкек, 2005.- С.1- 10.
10. **Алдашева Н.М.** Частота и структура врожденных пороков развития в городах Чуйской области периоде [Текст] / С.Д. Боконбаева, Н.М. Алдашева, А.В. Лобзова, Г.А. Джанабилова // Физиология, морфология и патология человека и животных в условиях Кыргызстана.- сб. науч. тр.- Бишкек, 2007. – №. 7.- С. 353-360.
11. **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.- сб. науч. тр.- Бишкек, 2008. – № 8.- С.381-387.
12. **Алдашева Н.М.** Врожденные пороки развития как индикатор качества состояния окружающей среды [Текст] / С.Д. Боконбаева, Н.М. Алдашева, А.В. Лобзова, Г.А. Джанабилова // Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета.- 2008.- Т.8.- №4.- С.165-170.
13. **Алдашева Н.М.** Пропедевтика детского возраста [Текст] / С.Д. Боконбаева, Х.М. Сушанло, Т.Д. Счастливая, Н.М. Алдашева, Г.П. Афанасенко.- Учебное пособие к практическим занятиям: КРСУ.- Бишкек, 2008.- 329 с.
14. **Алдашева Н.М.** Пропедевтика детских болезней [Текст] / С.Д. Боконбаева, Х.М. Сушанло, Т.Д. Счастливая, Н.М. Алдашева, Г.П. Афанасенко.- Учебник: КРСУ.- Бишкек, 2008.- 258 с.
15. **Алдашева Н.М.** Значение внутриутробной инфекции в формировании врожденных пороков развития [Текст] / Н.М. Алдашева // Центрально-

- Азиатский медицинский журнал.- 2009.- Т. ХУ, приложение 2.- С.18-20.
16. **Алдашева Н.М.** Факторы риска формирования врожденных пороков развития [Текст] / Н.М. Алдашева, А.В. Лобзова, С.Д. Боконбаева // Центрально-Азиатский медицинский журнал.- 2009.- Т. ХУ, приложение 2.- 2009.-С.21-22.
 17. **Алдашева Н.М.** Полиморфизм С677Т гена метилентетрагидрофолатредуктазы при врожденных пороках сердца в кыргызской популяции [Текст] / Н.М. Алдашева, Н.Б. Турдуматов, Ж.Т. Исакова, С.Д. Боконбаева // Респираторная медицина, материалы V Конгресса Евро-Азиатского Респираторного общества.-2009.- №1.- С96-99.
 18. **Алдашева Н.М.** Система мониторинга в профилактике врожденных пороков развития [Текст] / Н.М. Алдашева, А.В. Лобзова, С.Д. Боконбаева // «Медицинские приоритеты в сохранении здоровья женщин и детей»: Материалы II съезда акушеров-гинекологов, педиатров и детских хирургов Кыргызской Республики.- 2009.- Т. 1, приложение 1.- С 80-82.
 19. **Алдашева Н.М.** Ассоциация полиморфизма А1298С гена метилентетрагидрофолатредуктазы с врожденными пороками сердца [Текст] / Н.М. Алдашева, Н.Б. Турдуматов, Ж.Т. Исакова, С.Д. Боконбаева, А.А.Алдашев // Известия Национальной Академии наук Кыргызской Республики.-2009.- №3.- С.148-151.
 20. **Алдашева Н.М.** Полиморфизм гена метилентетрагидрофолатредуктазы и риск развития врожденных пороков сердца [Текст] / Н.М. Алдашева, Н.Б. Турдуматов, Ж.Т. Исакова, С.Д. Боконбаева, А.А.Алдашев // Вестник Кыргызской медицинской академии им. И.К. Ахунбаева.-2009.- №2.- С.27-30.
 21. **Алдашева Н.М.** Частота и структура врожденных пороков развития у детей в экологически гетерогенных зонах Чуйской долины Кыргызской Республики [Текст] / Н.М. Алдашева // Педиатрия.-2010.- Т.89.-№6.- С.137-139.
 22. **Алдашева Н.М.** Оценка факторов риска врожденных пороков развития [Текст] / Н.М. Алдашева, А.В. Лобзова, С.Д. Боконбаева // Педиатрия.-2010.- Т.89.-№ .-№1.- С.43-46.
 23. **Алдашева Н.М.** Вопросы профилактики врожденных пороков развития [Текст] / Н.М. Алдашева // Здравоохранение Кыргызстана.- 2010.- №1.-С.83-85.
 24. **Алдашева Н.М.** Фолатный метаболизм и врожденные пороки развития [Текст] / Н.М. Алдашева // Известия Национальной Академии наук Кыргызской Республики.-2010.- №2.- С. 96-99.

25. **Алдашева Н.М.** Варианты генов фолатного метаболизма и риск развития врожденных пороков сердца в кыргызской популяции [Текст] / Н.М. Алдашева, Н.Б. Турдуматов, С.Д. Боконбаева // *Здравоохранение Кыргызстана.*-2010.- №1.- С.23-25.
26. **Алдашева Н.М.** Врожденные пороки сердца у детей. Факторы риска и вопросы их профилактики [Текст] / Н.М. Алдашева // *Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета.*-2010.-Т.10.- № 12.- С.59-61.
27. **Алдашева Н.М.** Клинико-эпидемиологическое изучение врожденных пороков сердца у детей Чуйского региона [Текст] / Н.М. Алдашева // *Медицина Кыргызстана.*-2010.- №7.-С.41-43.
28. **Алдашева Н.М.** Врожденные пороки сердца у детей раннего возраста [Текст] / Н.М. Алдашева // *Вестник Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева.*-2010.- №3.- С.50-51
29. **Алдашева Н.М.** Учебное пособие для итоговой государственной аттестации выпускников педиатрического факультета КРСУ [Текст] / С.Д. Боконбаева, Х.М. Сушанло, Т.Д. Счастливая, Н.М. Алдашева, Г.П. Афанасенко: Учебное пособие: КРСУ.- Бишкек, 2010.- 259 с.
30. **Алдашева Н.М.** Принципы организации мониторинга врожденных пороков развития [Текст] / С.Д. Боконбаева, Н.М. Алдашева, Е.М. Мамбетсадыкова, А.В. Лобзова // *Здравоохранение Кыргызстана.*- 2011.- № 3.- С.50-52.
31. **Алдашева Н.М.** Ассоциация полиморфизма С677Т гена метилентетрагидрофолатредуктазы с инсулинорезистентностью у этнических киргизов [Текст] / О.С. Лунегова, А.С. Керимкулова, Н.Б. Турдуматов, Н.М. Алдашева и др. // *Кардиология.*- 2011.- № 3.- С.58-62
32. **Алдашева Н.М.** Принципы организации мониторинга врожденных пороков развития у детей [Текст] / Н.М. Алдашева, С.Д. Боконбаева, А.В. Лобзова, Э.М. - *Методические рекомендации: МЗ КР. КРСУ.*- Бишкек 2011.- 24с.
33. **Алдашева Н.М.** Факторы риска формирования врожденных пороков развития в Кыргызской Республике и вопросы их профилактики [Текст] / Н.М. Алдашева.- *Монография.*- Бишкек, 2011.- 144 с.

Алдашева Назира Мирсаидовнанын 14.01.08 педиатрия адистиги боюнча медицина илимдеринин доктору деген наам алуу үчүн «Өсүп-жетилүүнүн тубаса кемтиктеринин түзүлүшүнө таасир кылуучу коркунуч факторлор жана Кыргыз Республикасында жүрөктүн тубаса кемтиктеринин клиникалык-функционалдык мүнөздөмөсү» темасындагы диссертациясына

КОРУТУНДУ

Негизги сөздөр: өсүп-жетилүүнүн тубаса кемтиктери, жүрөктүн тубаса кемтиктери, генетикалык полиморфизм, бөбөктөр.

Изилдөөнүн максаты: Чүй өрөөнүнүн экологиялык жагынан ар түрдүү болгон аймактарында өсүп-жетилүүнүн тубаса кемтиктеринин (ӨЖТК), анын ичинде жүрөктүн тубаса кемтиктеринин (ЖТК) түзүлүшүнө таасир кылган регионалдык коркунуч факторлорун табуу жана анын негизинде күмөн жана ымыркайларда ӨЖТКнын пайда болушуна каршы көрүлгөн алдын алуу чараларын жакшыртуу.

Изилдөөнүн материалдары: өткөнгө серп салган ыкма аркылуу күмөн жана ымыркайлардын 1511 ӨЖТКсы изилденген. Проспективдик ыкма аркылуу 95 ӨЖТКсы бар ымыркай жана 150 ЖТКсы бар бөбөк текшерилген.

Изилдөөнүн ыкмалары: анкетаны толтуруу, жалпы клиникалык, лаборатордук жана инструменталдык изилдөө ыкмалары – ИФА, ПЦР, рентгенография, ЭХОКГ, доплер ЭХОКГ.

Алынган натыйжалар жана анын жаңылыктары: Чүй өрөөнүнүн экологиялык жагынан ар түрдүү болгон аймактарында ӨЖТКнын тездиги бир-биринен айырмалангандыгы жана мүнөзү толкун сыяктуу өзгөрүлүп тургандыгы аныкталган.

ӨЖТКнын түзүлүшү аймактын экологиялык жактан начардыгына жана айланадагы чөйрөнүн булгануу мүнөзүнө байланышы бар болгондугу белгиленген.

ӨЖТКнын эң эле маанилүү коркунуч факторлору деп төмөнкүлөр табылган: каканак суунун бузулушу, боюнда барлардын эрте келүүчү токсикозу, ПИ, ОРВИ жана кош бойлуулуктун I триместринде боюнан түшүп калуу коркунучу, мурунку кош бойлуулуктарда ӨЖТКнын болгондугу, мурда өзүнөн өзү болгон аборттор, кош бойлуулук убагында дары-дармектерди кабыл алуу, ФПН, эненин 20 жашка чейинки курагы.

ЖТКнын эң эле маанилүү коркунуч факторлору деп төмөнкүлөр табылган: энеде болгон соматикалык патология жана кесиптик зыяндуулуктар, мурунку кош бойлуулуктарда ЖТКнын жана/же ӨЖТКнын кездешкендиги, перинаталдык жоготуулар, мурда өзүнөн өзү болгон аборттор, дем алуу органдарынын инфекциялары жана кош бойлуулук

убагында боюнан түшүп калуу коркунучунун пайда болушу, эненин 30 жаштан жогору курагы, MTHFR гендин CC жана AC генотип полиморфизми.

Ымыркайлардын жана бөбөктөрдүн тубаса жүрөк кемтиктеринин клиникалык-функционалдык өзгөчөлүктөрү жана жүрүү мүнөзү аныкталган.

Колдонуу боюнча сунуштар: изилдөөнүн натыйжаларын төрөт үйлөрдүн, үйбүлөлүк медицина борборлордун, үйбүлөлүк дарыгерлер топтордун, республиканын балдар ооруканаларынын иш тажрыйбасына жайылтуу, клиникалык ординаторлорду жана дипломдон кийинки дарыгерлерди даярдоо окуу программаларына киргизүү сунуш кылынат.

Колдонулуучу аймак: педиатрия, акушерство жана гинекология.

РЕЗЮМЕ

Диссертации Алдашевой Назиры Мирсаидовны на тему: «Факторы риска формирования врожденных пороков развития и клиничко-функциональная характеристика врожденных пороков сердца в Кыргызской Республике» на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.08 – педиатрия

Ключевые слова: врожденные пороки развития, врожденные пороки сердца, генетический полиморфизм, дети.

Цель исследования: выявить региональные риск - факторы, предрасполагающие к образованию врожденных пороков развития, в том числе ВПС, в экологически гетерогенных зонах Чуйской долины, для совершенствования на их основе системы профилактики ВПР плода и новорожденного.

Материал исследования: Ретроспективно изучено 1511 случаев врожденных пороков развития у новорожденных и плодов. Проспективно обследовано 95 новорожденных с ВПР и 150 детей с ВПС.

Методы исследования: скрининговое анкетирование, общеклинические, лабораторные и инструментальные методы исследования – ИФА, ПЦР, рентгенография, ЭХОКГ, доплерЭХОКГ.

Полученные результаты и их новизна: Установлено, что частота ВПР в экологически гетерогенных зонах Чуйской долины имеет достоверно значимые различия с волнообразным характером изменения частоты ВПР.

Определено, что структура ВПР определяется экологической напряженностью региона и характером загрязнения окружающей среды.

Выявлены наиболее значимые факторы риска ВПР: патология околоплодных вод, ранний токсикоз беременных, ПИ, ОРВИ и угроза прерывания беременности в I триместре, ВПР в предыдущих беременностях, самопроизвольные аборты в анамнезе, прием лекарственных препаратов в период беременности, ФПН, возраст матери моложе 20 лет.

Определены наиболее значимые факторы риска ВПС: соматическая патология и профессиональные вредности у матери, ВПС и/или ВПР в предыдущих беременностях, перинатальные потери, самопроизвольные аборт в анамнезе, острые респираторные инфекции и угроза прерывания во время беременности, возраст женщины старше 30 лет, СС и АС генотип полиморфизма А1298С гена МТНFR.

Определены клиничко-функциональные особенности и характер течения ВПС у новорожденных и детей раннего возраста.

Рекомендации по их использованию: результаты исследования рекомендуется внедрить в практику работы роддомов, ЦСМ, ГСВ, детских стационаров республики и программу обучения клинических ординаторов, и циклы последиplomной подготовки врачей.

Область применения: педиатрия, акушерство и гинекология.

SUMMARY

Of dissertation by Aldasheva Nazira Mirsaidovna on the theme: “ Risk factors of development of birth defects and clinical-functional characteristics of congenital heart diseases in Kyrgyz Republic” for a scientific degree of Doctor of Medical Sciences on a specialty 14.01.08 Pediatrics.

Keywords: birth defects, congenital heart diseases, monitoring of birth defects, C677T and A1298C metylenetetrahydrofolatereductase gene polymorphisms, infants.

The aim of the study: to elucidate regional risk-factors of development of birth defects including congenital heart diseases in ecologically heterogenous zones of Chui valley for improving of the system of prevention of birth defects of fetuses and newborns.

Subjects: 1511 cases of birth defects were retrospectively analyzed, including 700 cases of delivery of newborns with birth defects and 811 cases of birth defective fetus elimination. Prospectively 95 newborns with birth defects and 150 children with CHD were studied.

Methods: screening questionnaire, clinical, laboratory and instrumental diagnostics – IEA, PCR diagnostics, Echo, X-ray, EchoCG dopplergraphia.

Results and its novelty: It was established that frequency of birth defects in ecologically heterogeneous zones of Chui valley is significantly different. In all of the three studied zones, a wave-like frequency pattern of changing of birth defects was established. It was found that the birth defect structure has been determined by ecological degree in the region and the character of pollution of the environment. The most significant risk factors of birth defects were elucidated: amniotic fluid pathology, early toxicosis, acute respiratory viral infections (ARVI) and risk of abortion in the 1st trimester, birth defects in previous pregnancies, spontaneous

abortions in anamneses, intake of medicine during pregnancy, feotoplacental insufficiency, maternal age below 20 years old. The role of the association of chlamydial infection with other infectious agents in geneses of birth defects was established. The most significant risk factors of development of CHD were elucidated: extragenital pathology and occupational hazards of mothers, CHD on birth defects in previous pregnancies, perinatal loss, spontaneous abortions in anamneses, ARVI and risk of abortions during pregnancy, the age of the mother older than 30 years, CC and AC genotypes of A1298C of MTRF gene polymorphism.

The clinical-functional features and the patterns of the course of CHD in newborns and infants were determined.

Recommendations for application: the results of the study are recommended to apply in practice of maternity hospitals, family practice centers, family doctors groups, children hospitals, and in the programme of teaching of clinical ordinators and post diploma training of physicians.

Range of application: pediatrics, obstetrics, gynaecology

Bibliography: references, illustrations, tables and figures

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВПГ – вирус простого герпеса

ВПР – врожденные пороки развития

ВПС – врожденные пороки сердца

ГДКБ СМП – городская детская клиническая больница скорой медицинской помощи

ДМЖП – дефект межжелудочковой перегородки

ДМПП – дефект межпредсердной перегородки

ДНТ – дефект нервной трубки

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИСЛА – изолированный стеноз легочной артерии

ИФА – иммуноферментный анализ

КНЦРЧ – Кыргызский национальный центр репродукции человека

НЦКТ – Национальный центр кардиологии и терапии

КР – Кыргызская Республика

КМС – костно-мышечная система

МВПР – множественные врожденные пороки развития

МПС – мочеполовая система

МКК – малый круг кровообращения

НК – недостаточность кровообращения

ОАП – открытый артериальный проток

ОАС – общий артериальный ствол

ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция
ПИ – перинатальная инфекция
ПЦР – полимеразная цепная реакция
РПК – редуцированные пороки конечностей
СГЛС – синдром гипоплазии левого сердца
СМГ – спинномозговая грыжа
ТАДЛВ – тотальный аномальный дренаж легочных вен
ТМА – транспозиция магистральных артерий
ЦМВ – цитомегаловирус
ЦНС – центральная нервная система
ФК – фолиевая кислота
ФПН – фетоплацентарная недостаточность
ЧЛА – челюстно-лицевые аппарат
МТНFR – метилентетрагидрофолатредуктаза
Ig – иммуноглобулины