

На правах рукописи

Смирнова Анжелика Юрьевна

**ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ
РАЗВИТИЯ ПЛОДА И ВНУТРИУТРОБНАЯ КОРРЕКЦИЯ ИХ
ОСЛОЖНЕНИЙ (по материалам Приморского края)**

14.00.01 - акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва
2009

Работа выполнена в лаборатории репродуктивного здоровья Дальневосточного филиала ГУ «Научный центр медицинской экологии Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук» и на курсе акушерства и гинекологии ФПК и ППС ГОУ ВПО «Владивостокский государственный медицинский университет» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию

Научные руководители:

доктор медицинских наук,
член-корреспондент РАМН
доктор медицинских наук,
профессор

Антоненко Федор Федорович

Хамошина Марина Борисовна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор
кафедры акушерства и гинекологии
педиатрического факультета РГМУ

Шалина Раиса Ивановна

доктор медицинских наук, профессор
кафедры семейной медицины
ММА им. И.М. Сеченова

Серебренникова Клара Георгиевна

Ведущая организация: ГОУ ВПО «Московский медико-стоматологический университет».

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2009г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 212.203.01 в Российском университете дружбы народов по адресу: 117333, г. Москва, ул. Фотиевой, д.6.

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке Российского университета дружбы народов (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6).

Автореферат разослан «_____» _____ 2009 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук,
профессор

И.М. Ордянец

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. В последние десятилетия во всем мире отмечена тенденция к неуклонному росту распространенности наследственных болезней (НБ) и врожденных аномалий (ВА). По данным МЗ СР РФ, в России суммарная заболеваемость детей 0-17 лет ВА за 2003-2007гг. выросла на 21,9% ($p < 0,05$), и достигла 5020,8 на 100 тыс. человек. В этой связи проблема профилактики НБ и ВА обретает не только медицинское, но и чрезвычайно важное социальное значение.

В последние десятилетия в Приморском крае, как и во всей России, сформировались депопуляционные тенденции, обусловленные низкой рождаемостью и высокими показателями смертности населения, в том числе, перинатальной (ПС) и младенческой смертности (МлС), в структуре причин которых ВА стабильно занимают 2-3 места (Пестрикова Т.Ю., 2006; Стародубов В.И., 2007). Среди причин детской инвалидности в крае ВА уступают лишь болезням нервной системы (23,3% и 30,4%) (Воронина В.Г., 2002).

Решающая роль в комплексе мер по профилактике и предупреждению НБ и ВА принадлежит пренатальной диагностике (ПД), позволяющей предотвратить рождение детей с тяжелыми, некорректируемыми врожденными пороками развития (ВПР), с социально значимыми и смертельными генными и хромосомными болезнями. Несмотря на прогрессивное развитие службы ПД в России, ее эффективность в целом по стране остается весьма низкой (Айламазян Э.К., Баранов В.С., 2006). Между тем, совершенствование методов антенатальной диагностики ВА у плода, внедрение современных перинатальных технологий признаны одними из главных резервов снижения ПС в РФ, уровень которой все еще выше европейского (в 2007г. – 9,07‰).

В различных регионах России проведен целый ряд исследований, посвященных вопросам эпидемиологии и профилактики ВА, изучению факторов риска и прогноза развития ВПР и ХА (Воскресенская С.В., 2002; Ахмадшин А.Ю., Маркдорф А.Г., 2004; Калинина З.П., 2006). Заслуживают внимания публикации, обобщающие опыт организации службы ПД (Айламазян Э.К., 2006; Вахарловский В.Г., 2007), становление пренатальной хирургии (Степанов Э.А., 2003; Кулаков В.И., 2005). Полученные авторами данные свидетельствуют о росте распространенности ВА, снижении индекса здоровья беременных женщин, повышении техногенного риска развития ВПР, высокой распространенности социально-тератогенных и других факторов, ассоциированных с риском формирования ВА у плода (Власова Л.В., 2001; Алексеев В.Б., 2002; Верзилина И.Н., 2004).

Несмотря на схожесть выводов, результаты исследований, проведенных в различных регионах РФ, свидетельствуют о существенных отличиях в номенклатуре факторов риска формирования ВА. Это позволяет предположить наличие его региональных особенностей и ставит под сомнение прогностическую ценность общепринятых рекомендаций по формированию контингентов риска ВА у плода среди беременных. Традиционный подход к

ведению беременности не обеспечивает будущих матерей адекватной информацией, необходимой для формирования мотивации на обследование, что снижает эффективность ПД (Удалова О.В., 2001; Сорокина Т.В., 2005).

Перспективным направлением, способствующим предупреждению развития заболевания, является его прогнозирование, которое позволяет оптимизировать тактику ведения пациента (Климова М.И., 2002; Попкова Л.В., 2004). В настоящее время в клинической практике, в том числе в акушерстве, гинекологии и перинатологии, широко применяется математическое прогнозирование (Маршалов Д.В., 2005; Лещанкина С.Н., 2006).

Несмотря на опыт, накопленный отечественными и зарубежными исследователями (Медведев М.В., 1998; Филлипова М.О., 2002; Кулаков В.И., 2005; Bond S.L., 1992; Adrick N.S., 1993; Becker R., 1993), возможности оптимизации перинатальных исходов путем использования внутриутробной коррекции ВА и их осложнений у плода в настоящее время изучены не в полной мере, отсутствуют алгоритмы действий практического врача при выявлении наиболее часто встречающихся отклонений.

Исследования, посвященные проблеме ВА у плода и новорожденного в Приморском крае, единичны, посвящены преимущественно отдельным нозологиям и охватывают незначительный временной период (Воронин С.В., 2000; Дударь О.А., 2006; Кашина Е.В., 2007). Существует необходимость обобщения регионального опыта использования лечебно-диагностических перинатальных технологий, углубленной оценки состояния проблемы ВА плода, которые стабильно определяют уровень и структуру МлС и ПС, перинатальной заболеваемости (ПЗ) и детской инвалидности на территории края, формирующей демографическую ситуацию в Дальневосточном Федеральном округе (ДФО) и обеспечивающей интересы государственной безопасности России в Азиатско-Тихоокеанском регионе.

На наш взгляд, наиболее перспективным является изучение региональных факторов риска ВА и особенностей формирования контингента риска по наличию ВА плода у беременных женщин, что позволит научно обосновать и внедрить комплекс целенаправленных мер по снижению уровней ПЗ, ПС и МлС от ВА. Многоплановых исследований, посвященных оптимизации перинатальных лечебно-диагностических технологий на территории Приморского края, как и всего Дальневосточного региона, до настоящего времени не проводилось, что и определило актуальность настоящего исследования.

Цель работы. Улучшить перинатальные исходы у женщин с врожденными аномалиями развития плода на основании разработки и внедрения комплекса региональных мероприятий по оптимизации пренатального скрининга и тактики ведения беременных женщин в современных условиях Приморского края.

Задачи исследования:

1. Изучить динамику перинатальных показателей и младенческой смертности в Приморском крае в период 1998-2007 гг., определить вклад врожденных аномалий в их формирование.

2. Выявить частоту и структуру врожденных аномалий плода, диагностируемых антенатально, определить диагностическую ценность различных пренатальных технологий.

3. Проанализировать эффективность применения лечебных амниоцентезов и аспирационного дренирования с целью внутриутробной коррекции врожденных аномалий плода или их осложнений.

4. Выявить региональные факторы риска формирования врожденных аномалий у плода, определить возможность их математического прогнозирования с использованием метода логистической регрессии.

5. Разработать и внедрить алгоритм пренатального скрининга беременных женщин в регионе и оценить его эффективность.

Научная новизна исследования. Впервые определена медико-демографическая значимость ВА, их вклад в формировании региональных показателей ПЗ, ПС и МлС в Приморском крае. Определена структура ВА в Приморском крае, диагностируемых с помощью пренатальных технологий. В ней преобладают ВПР нервной системы (20,3%), множественные ВПР (18,2%) и ВПР системы кровообращения (17,9%).

Определены факторы риска для ВА плода в целом и основных групп ВПР, а также возможность прогнозирования ВА с учетом региональных особенностей. Наиболее значимой из них является высокая частота выявления ВПР (48,6%) и ХА (56,3%) у женщин юного и молодого возраста (16-24 лет). Уточнена роль пренатального скрининга в вероятностном прогнозировании ВА. Выявлены медико-социальные детерминанты, позволяющие прогнозировать индивидуальный риск наличия ВПР у плода: ВПР у плода в анамнезе при предыдущей беременности; выявленные отклонения по данным УЗИ во время беременности; изменение уровня РАРР; возраст женщины 16-24 года.

Разработан способ математической оценки влияния фактора выявления некорректируемых и/или несовместимых с жизнью ВА с последующей элиминацией нежизнеспособных плодов на показатели ПЗ, ПС и МлС, детской инвалидности.

Впервые разработана и предложена методика аспирационного дренирования гидроперикарда у плода.

Практическая значимость работы. На основании исследования, проведенного на большом клиническом материале, выделены контингенты риска по развитию ВПР плода, определяющих уровни и структуру ПЗ и ПС по причине ВА в регионе. Разработана, апробирована и внедрена в практическое здравоохранение математическая модель, позволяющая прогнозировать индивидуальный риск ВПР у беременной женщины.

Предложен и внедрен в практическое здравоохранение алгоритм пренатального скрининга беременных с учетом региональных особенностей структуры ВА, диагностируемых антенатально. Оптимизация тактики ведения беременных с кистозными и жидкостными образованиями у плода и при аномальном количестве околоплодных вод позволила в 69,1% наблюдений предупредить прогрессирование осложнений, угрожающих

жизни и здоровью плода, в 61,8% - пролонгировать беременность до жизнеспособности плода, в 20,0% - провести постнатальное оперативное вмешательство.

Научно обоснованы перспективные медико-организационные направления по оптимизации перинатальной помощи, совершенствованию ПД и профилактике рождения детей с ВА в регионе: целевая информационно-профилактическая работа с беременными женщинами и их семьями; привлечение медико-генетической службы к подготовке подростков к материнству; внедрение новых лечебно-диагностических перинатальных технологий; развитие перинатальной хирургии; стандартизация деятельности врача акушера-гинеколога по ПД; повышение квалификации врачей и специалистов, работающих с беременными, по вопросам перинатологии и профилактики ВА.

Основные положения, выносимые на защиту.

1. Врожденные аномалии являются предикторами уровней перинатальной и младенческой смертности. На территории Приморского края их вклад в формирование данных показателей достигает 17,1-24,4% (в среднем соответственно $19,2 \pm 1,12\%$ и $20,9 \pm 0,67\%$), что обусловлено преобладанием в структуре их причин ВПР системы кровообращения, пищеварения и нервной системы, а также множественных ВПР.

2. Структура врожденных аномалий, выявляемых в регионе с помощью пренатальных технологий, определяет необходимость проведения всего комплекса методов пренатальной диагностики, включая инвазивные. Для этого при формировании групп риска среди беременных необходимо использовать прогностическую математическую модель, разработанную с учетом региональной специфики (высокая частота выявления врожденных аномалий плода у женщин моложе 25 лет - 48,6%), которая позволяет диагностировать ВПР у плода в 85,71% случаев с вероятностью 100%.

3. Внедрение на территории края комплекса региональных мероприятий, направленных на оптимизацию пренатального скрининга и тактики ведения беременных с врожденными аномалиями у плода, позволило снизить за период 1998-2007гг. ($p < 0,05$): показатель перинатальной смертности от врожденных аномалий на 50,0%, младенческой смертности от врожденных аномалий - на 30,9%, что предопределило снижение уровня перинатальной смертности от всех причин на 28,9%, перинатальной заболеваемости от всех причин - на 6,3%, младенческой смертности от всех причин - на 38,9%.

Апробация работы. Данная работа проведена в рамках реализации основных направлений «Концепции демографического развития Российской Федерации на период до 2015 года» и приоритетного национального проекта «Здоровье» РФ. Материалы диссертации доложены и обсуждены на: Дальневосточной региональной научно-практической конференции «Репродуктивное здоровье детей и подростков на Дальнем Востоке» (Владивосток, 2000); V, VIII, IX, X Российских форумах «Мать и дитя» (Москва, 2003; 2006; 2007; 2008); VI Международной научно-практической конференции «Здоровье и образование в XXI веке» (Москва, 2005); IX съезде

Российской Ассоциации врачей УЗ диагностики в перинатологии и гинекологии и V съезде специалистов ультразвуковой диагностики Поволжья (Волгоград, 2006г.); II Международном конгрессе «Репродуктивное здоровье семьи» (Москва, 2008); XII Международной научной конференции «Здоровье семьи - XXI век» (Эйлат, Израиль, 2008); Дальневосточной региональной научно-практической конференции «Новые технологии в акушерстве и гинекологии» (Хабаровск, 2008); IV, V Дальневосточных региональных конгрессах с международным участием «Человек и лекарство» (Владивосток, 2007, 2008); совместном заседании Дальневосточного филиала ГУ НЦ МЭ ВСНЦ СО РАМН и курса акушерства и гинекологии ФПК и ППС ГОУ ВПО «ВГМУ Росздрава» (Владивосток, 2009), проблемной комиссии «Охрана материнства и детства» ГОУ ВПО «ВГМУ Росздрава» (Владивосток, 2009).

Внедрение результатов исследования. Основные положения, выводы и рекомендации для практического здравоохранения внедрены в практическую работу Дальневосточного филиала ГУ «Научный центр медицинской экологии ВСНЦ СО РАМН», ГУЗ «Краевой клинический центр специализированных видов медицинской помощи (материнства и детства)» (ККЦ СВМП), в учебный процесс курса акушерства и гинекологии ФПК и ППС ГОУ ВПО «ВГМУ Росздрава». На основании полученных результатов составлены и внедрены в практическое здравоохранение Приморского края 4 методических рекомендации, патентным отделом ГОУ ВПО «ВГМУ Росздрава» зарегистрировано 6 рацпредложений (№ 2718-2722 от 16.06.08г., № 2723 от 04.07.08г.), получена приоритетная справка на изобретение.

Участие автора в сборе первичного материала и его обработке – более 90%; обобщении, анализе и внедрении в практику результатов работы – 100%. Всего за период 1998-2007 гг. автором выполнено более 1500 диагностических и лечебных инвазивных процедур. Отдельные фрагменты статистической обработки данных (кластерный анализ, математическое моделирование) производились совместно с сотрудниками ГУЗ Приморского краевого медицинского информационно-аналитического Центра (ПК МИАЦ). Все научные результаты, представленные в работе, автором получены лично.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 25 печатных работ.

Объем и структура диссертации. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, шести глав, которые включают материалы и методы исследования, результаты собственных исследований, обсуждение полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, приложений. Работа изложена на 191 страницах машинописного текста, иллюстрирована 39 таблицами и 25 рисунками. Список литературы содержит 287 источников, из них отечественных – 151, иностранных – 136.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования.

Проведенное исследование было когортным и проспективным. В соответствии с поставленными задачами были определены основные этапы исследования: анализ распространенности и структуры ВА в Приморском крае в период 1998-2007 гг., определение их влияния на показатели ПС и МлС; изучение эффективности ПД ВА у плода, а также эффективности лечебных амниоцентезов и аспирационного дренирования; определение наиболее значимых факторов риска наличия ВА у плода; построение прогностической математической модели, позволяющей определить индивидуальный риск рождения ребенка с ВПР и разработка алгоритма ведения беременных.

Методологической основой решения задач первого этапа явился клинико-эпидемиологический метод (анализ и обобщение данных Территориального органа Федеральной службы государственной статистики по Приморскому краю (Росстат), отчетов Департамента здравоохранения Приморского края).

Для изучения эффективности и диагностической значимости пренатальных технологий исследуемую группу составили беременные женщины (n=501), обратившиеся в Краевую Медико-генетическую консультацию (КМГК) в 1998-2007 гг. и обследованные антенатально в связи с наличием риска рождения ребенка с ВПР и ХА (Приказ Минздрава РФ от 28.12.2000 г. № 457 «О совершенствовании пренатальной диагностики в профилактике наследственных и врожденных заболеваний у детей»).

Для изучения факторов риска формирования наиболее часто встречающихся ВПР и ХА у плода и определения возможности их математического прогнозирования беременные были подразделены на основную группу и группу сравнения. Основную группу составили женщины с ВА у плода, диагностированными во время беременности или сразу после родов (n=335). Группу сравнения составили пациентки, которые имели во время беременности риска рождения ребенка с ВА, но родили здоровых детей (n=166). Контрольная группа была сформирована из женщин, не имевших риска рождения детей с ВА, обратившихся в КМГК и обследованных по собственному желанию (n=119).

Инвазивная ПД 343 пациенткам исследуемой группы проводилась на базе гинекологического отделения ККЦ СВМП (материнства и детства) амбулаторно или стационарно (всего 403 инвазивные манипуляции, из них 348 - с диагностической целью). Методы ПД, использованные в ходе исследования, представлены в таблице 1. Для оценки эффективности инвазивных лечебных манипуляций с целью коррекции ВА или их осложнений при выявлении расширения полостей и пороках развития у плода, аномальном количестве околоплодных вод изучали исход беременности у 43 женщин, которым было произведено 55 манипуляций.

Сбор материала, подлежащего дальнейшему анализу, осуществлялся путем выкопировки данных с элементами экспертного анализа из первичной медицинской документации. Район проживания беременной регистрировался с учетом его комплексной оценки с точки зрения интегрального воздействия социально-экономических и природно-климатических условий (Веремчук Л.В., Косолапов А.Б., Кику П.Ф., 2000).

Для статистической обработки результатов исследования в качестве основного программного обеспечения использовали пакет прикладных программ STATISTICA 6,0 фирмы StatSoft Inc. (США). Диагностическую значимость методов ПД определяли методом Котельникова Г.П. и Шпигеля А.С., с расчетом чувствительности, специфичности, прогностической ценности положительного результата (ПЦП) и прогностической ценности отрицательного результата (ПЦО) для всех ВА, отдельных групп ВПР и ХА.

Таблица 1

Схема обследования беременных с использованием методов ПД

Срок беременности	Метод обследования	Количество, абс. числа
9-14 недель	Исследование крови беременной на PAPP	166
	Исследование крови беременной на свободный ХГЧ	72
10-14 недель	Ультразвуковое обследование (УЗИ) с целью выявления ультразвуковых (УЗ) маркеров ХА и грубых ВПР, показаний для проведения инвазивной ПД (ИПД)	431
9-15 недель	Биопсия хориона	64
16-19 неделя	Плацентоцентез	11
16-20 неделя	Исследование крови беременной на АФП	184
	Исследование крови беременной на общий β - ХГЧ	121
20-24 неделя	УЗИ с целью уточнения характера ВПР, выявления УЗ маркеров ХА плода, показаний для проведения ИПД	514
С 20 недели	Кордоцентез	232
	Лечебный амниоцентез	40
	Инвазивные внутриутробные лечебные манипуляции при расширении полостей и аномалиях развития плода	15
32-34 недели	УЗИ с целью выявления ВПР с поздним проявлением, УЗ маркеров ХА плода, показаний для проведения инвазивных процедур	295

Корреляционный анализ проводился с использованием критерия Тау Кенделла. При абсолютном значении коэффициента корреляции $r \leq 0,25$ связь оценивалась как слабая, при $0,25 < r \leq 0,75$ - как умеренная, и при $r \geq 0,75$ - как сильная. Достоверность различий между величинами оценивали с использованием критериев Стьюдента и Фишера, различие признавали достоверным при $p < 0,05$. Поиск закономерностей группировки и взаимосвязи изучаемых признаков был реализован с помощью кластерного анализа с использованием метода связи Уорда и меры сходства - евклидовой метрики. Для определения влияния ВА на перинатальные показатели изучали значения от-

носительной частоты для 95% доверительного интервала истинного значения. В качестве критерия, определяющего, что исследуемый признак является фактором риска заболевания, использовали отношение шансов (ОШ). Для построения прогностической модели проводили логистический регрессионный анализ. Исследование проводилось в период 1998-2007гг.

Результаты исследования и их обсуждение.

Проведенный анализ показал, что для территории Приморского края характерны относительно высокие показатели ПЗ, ПС и МЛС, стабильно превышающие общероссийские. Как видно из данных, представленных в таблице 2, показатель ПС в крае в 1998-2007гг. снизился в 1,4 раза ($p < 0,01$).

Таблица 2

Динамика перинатальных показателей и младенческой смертности в Приморском крае в 1998-2007 гг.

Годы / Категории	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007
Родилось всего, чел.	18351	17723	18329	19708	20952	21721	21752	21356	21039	21943
Родилось с ВА, %	3,9	7,0	7,6	7,8	7,7	7,5	5,9	8,4	9,4	9,6
Рождаемость (на 1000 населения)	8,3	8,0	8,5	9,2	9,8	10,5	10,6	10,5	10,4	11,0
Перинатальная смертность, ‰	14,5	14,6	13,3	12,3	11,3	11,6	10,3	12,2	10,0	10,3
Младенческая смертность, ‰	18,5	19,4	19,3	16,3	13,0	16,5	13,5	13,0	10,7	11,4
Перинатальная заболеваемость от ВА, ‰	24,4	22,0	23,5	24,7	23,1	22,0	17,4	22,93	23,97	24,1
Перинатальная смертность от ВА, ‰	2,2	2,8	1,7	1,7	1,1	0,9	0,9	1,4	0,9	1,1
Младенческая смертность от ВА, ‰	4,2	3,3	4,1	3,4	2,7	2,9	2,5	2,9	2,2	2,9

В 2003-2005гг. его уровень более соответствовал общероссийскому (рис.1), в то время как темпы снижения были ближе к показателю по ДФО (11,2%, ДФО - 11,5%; РФ - 6,2%, $p < 0,05$). С 2005г. уровень ПС в крае становится ближе к показателю по ДФО, но темпы его снижения отстают от ДФО, опережая общероссийские (15,6%, ДФО - 19,2%, $p < 0,05$; РФ - 9,8%, $p < 0,05$).

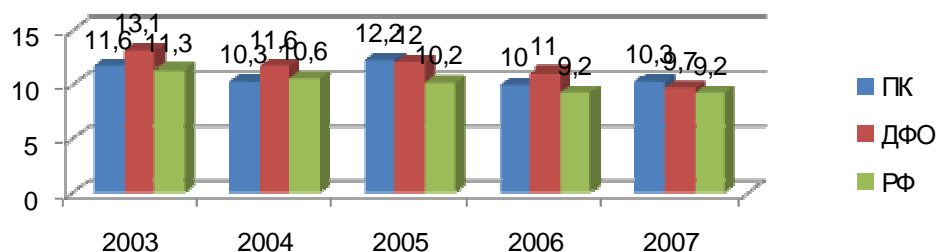


Рис. 1. Сравнительная динамика перинатальной смертности в РФ, ДФО и Приморском крае в период 2003-2007 гг.

Проведенный анализ показал, что в структуре ПС в Приморском крае ВА на протяжении многих лет занимают ведущие позиции наряду с внутриутробными инфекциями, пневмопатией, асфиксией и гипоксией (табл.3).

Таблица 3

Структура перинатальной смертности от всех причин в Приморском крае за период 1998-2007гг. (усредненные показатели)

Годы	Причина (%)				
	ВА	Пневмопатия	Внутриутробная инфекция	Асфиксия, гипоксия	Другие
1998-2000	18,8	21,2	26,4	17,7	15,9
2001-2003	19,0	20,9	29,0	28,4	16,0
2004-2006	19,1	9,3	30,0	24,7	16,8
2007	21,4	9,4	33,3	16,2	19,7

Установлено, что за период 1998-2007гг. уровень ПС от ВА в регионе снизился в 2,5 раза (2,8‰ в 1999 г.; 1,1‰ в 2007г., $p < 0,01$). Как видно на диаграмме, представленной на рисунке 2, в структуре ВА, послуживших причиной ПС, стабильно лидируют ВПР системы кровообращения (ВПР СК), нервной (ВПР НС) и пищеварительной систем (ВПР СП), а также другие ВА.

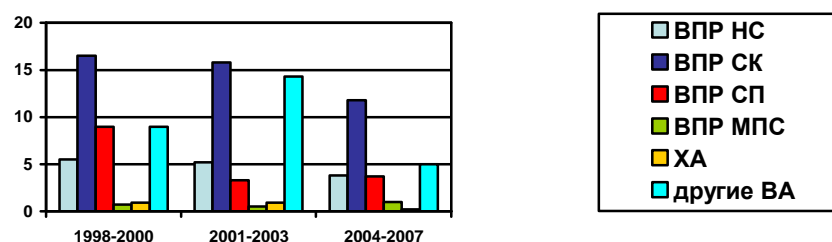


Рисунок 2. Перинатальная смертность от ВА в Приморском крае в 1998-2007 гг. (усредненные показатели).

Проведенный анализ показал, что преобладание ВПР СК в структуре ПС от ВА характерно для многих регионов РФ - Ханты-Мансийского автономного округа (41,9%), Алтайского края (31%), Псковской области (29,0%), Кировской области (32,0%), г.Кемерово (34,0%). В то же время в г.Белгороде в структуре ПС от ВА преобладают ВПР костно-мышечной системы (ВПР КМС), достигающие 38,2%, а ВПР СК занимают лишь третье место (12,9%). В противовес данным Приморья, в Ханты-Мансийском автономном округе и Алтайском крае в структуре ПС от ВА ВПР СП занимают последнее место (соответственно 3,4% и 5,0%) (Ахмадшин А.Ю., Попкова Л.В., Верзилина И.Н. 2004; Концеба Л.Н., Сорокина Т.В., 2005; Калинина З.П., 2006).

Анализ динамики показателя МлС в регионе показал, что, на фоне низкой рождаемости в 1998-2000гг., он оставался стабильно высоким с максимумом в 1999г. Как видно из диаграммы (рис.3), при увеличении рождаемости в 2001-2003 гг. уровень МлС снижается (в 2002г. в 1,5 раза, -33,0%, $p < 0,01$) с последующим всплеском в 2003г. (в 1,3 раза, +21,0%; $p < 0,05$). После 2003г. имеет место положительная динамика - при стабилизации показателя рождаемости МлС прогрессивно снижается (к 2007г. - в 1,5 раза, $p < 0,01$).

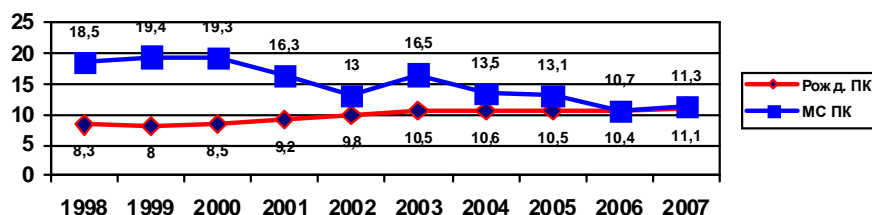


Рис. 3. Динамика рождаемости и младенческой смертности в Приморском крае в период 1998-2007 гг.

Проведенный анализ показал, что показатель МлС в Приморском крае стабильно превышает общероссийский, но в целом ниже такового по ДФО (рис.4).

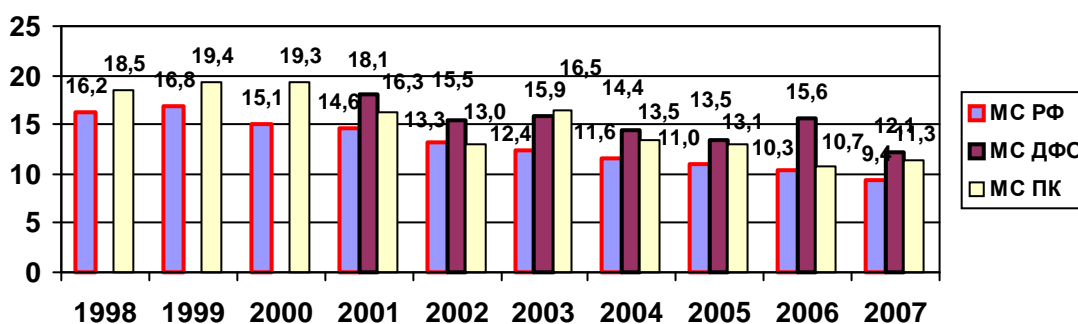


Рис. 4. Сравнительная динамика младенческой смертности в РФ, ДФО и Приморском крае в период 1998-2007 гг.

Максимальные значения МлС в Приморском крае, как и в РФ, наблюдались в 1999-2000 гг., после чего, при общей тенденции к снижению, ее уровень колебался от 16,5‰ в 2003г. до 10,7‰ в 2006г. Динамика колебаний МлС в крае близка к таковой по ДФО, в то время как показатель по РФ прогрессивно снижается. Темпы снижения МлС в крае в 1999-2007гг. сопоставимы с РФ (-41,8% против -44,0%, $p>0,1$), однако в 2001-2007гг. (-30,7%) они несколько уступают таковым по ДФО (-33,1%, $p>0,1$) и РФ (-37,7%, $p>0,1$).

Таблица 4
Структура младенческой смертности от всех причин в Приморском крае за период 1998-2007гг. (усредненные показатели)

Годы	Причина (%)			
	ВА	Болезни органов дыхания	Состояния, возникающие в перинатальном периоде	Другие
1998-2000	20,3	20,4	36,8	22,5
2001-2003	20,2	18,7	33,8	27,3
2004-2006	21,1	17,1	33,4	28,4
2007	25,3	12,6	35,2	26,9

Как видно из данных, представленных в таблице 4, ВА, которые относят к эндогенным социально значимым причинам смерти детей до 1 года, в Приморском крае, как и в РФ в целом (20,4%), и в большинстве регионов -

Красноярский край (19,5%), Псковская область (22,0%), Кировская область (27,0%) - стабильно занимают второе-третье место в структуре МлС, уступая лишь «состояниям перинатального периода» (Порозова Е.В., 2002; Сорокина Т.В., 2005; Калинина З.П., 2006).

Несмотря на значительное снижение МлС от всех причин, уровень МлС от ВА в Приморском крае остается высоким (в 2007г. - 25,3%, в РФ - 24,0%, $p > 0,05$) и в 1998-2007гг. существенно отстает по темпам снижения от общероссийского (12,2%, РФ - 30,2%, $p < 0,01$). В структуре МлС от ВА преобладают ВПР СК, ВПР НС и ВПР СП, а также другие ВА (табл.5), что сопоставимо с данными по РФ, где также лидируют ВПР СК (47,0%).

Установлено, что вклад ВА в формирование показателя ПС от всех причин (доля ВА в его структуре) в динамике колеблется от 24,4% в 2001г. до 17,1% в 2004г., и в среднем за период 1998-2007гг. составляет $19,2 \pm 1,12\%$. Вклад ВА в формирование показателя МлС от всех причин в динамике меняется от 17,3% в 1999 г. до 25,3% в 2007г., и в среднем составляет $20,9 \pm 0,67\%$.

Таблица 5

Структура смертности детей до 1 года от врожденных аномалий в Приморском крае в 1998-2007 гг. (усредненные показатели,%)

Показатель \ Годы	1998-2000	2001-2003	2004-2006	2007
ВПР НС	13,2	17,8	14,7	15,1
ВПР системы кровообращения	39,0	53,9	46,1	43,6
ВА органов дыхания	0,9	0,5	0,6	0,5
ВПР системы пищеварения	21,5	11,1	14,7	13,8
ВПР МПС	1,7	1,7	3,7	2,9
ХА	2,2	2,8	0,6	0,7
Другие ВА	21,5	12,2	19,6	23,4
Итого:	100,0	100,0	100,0	100,0

В результате комплексного пренатального обследования 620 беременных ВА выявлены у 335 женщин (54,9%), из них ВПР - у 294 (87,8%), ХА - у 82 беременных (в 50,0% они встречались изолированно, в 50,0% сочетались с ВПР).

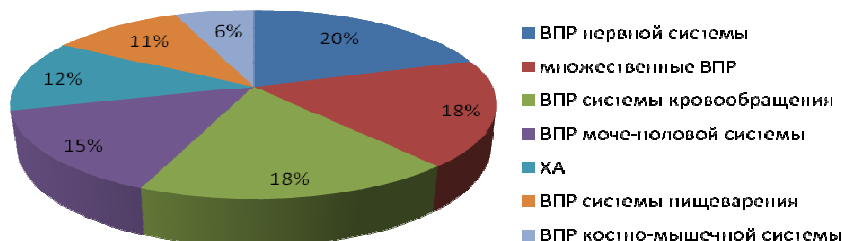


Рис. 5. Структура врожденных аномалий, выявленных у беременных основной группы.

Как видно на диаграмме, представленной на рисунке 5, в их структуре преобладают ВПР НС, множественные ВПР (МВПР) и ВПР СК, ко-

торые, наряду с ВПР СП, определяют показатели и структуру ПС и МлС в регионе. Вместе с тем ВПР СП составляют всего десятую часть всех выявляемых ВА, уступая ВПР мочеполовой системы (ВПР МПС) и ХА. Полученные данные подтверждают результаты исследований на территории гг.Красноярск и Барнаул, где наиболее часто пренатально диагностировали ВПР НС, МВПР, ВПР МПС и ВПР СП (Порозова Е.В., 2002; Концеба Л.Н., 2005), и не противоречат данным по Кировской области и г.Кемерово, где среди пренатально выявляемых ВА преобладают ВПР СК, ВПР КМС и ВПР МПС (Попкова Л.В., 2004; Сорокина Т.В., 2005).

В ходе исследования установлено, что сывороточные маркеры беременности (СМБ) при ВА в целом имеют невысокую чувствительность, но обладают высокой специфичностью. Как видно из данных, представленных в таблице 6, наибольшая чувствительность метода в отношении всех ВА выявлена для снижения уровня РАРР, а наименьшая - для снижения АФП.

Таблица 6

Диагностическая значимость показателей СМБ при различных ВА

Чувствительность	Все ВА	ВПР СК	ВПР НС	ВПР СП	ВПР КМС	ВПР МПС	МВПР	ХА	Прочие
Снижение РАРР	0,38	0,20	0,28	-	0,67	0,28	0,75	0,50	0,40
Повышение РАРР	0,22	-	-	-	-	-	0,67	-	0,25
Снижение АФП	0,07	0,33	-	-	-	-	-	0,50	0,20
Повышение АФП	0,25	0,33	0,83	-	0,33	-	0,40	-	0,20
Снижение ХГЧ	0,18	0,37	-	-	0,17	0,28	0,28	0,67	0,40
Повышение ХГЧ	0,26	0,37	0,10	0,33	0,17	0,37	0,37	0,67	0,40

Специфичность	Все ВА	ВПР СК	ВПР НС	ВПР СП	ВПР КМС	ВПР МПС	МВПР	ХА	Прочие
Снижение РАРР	0,53	0,53	0,53	-	0,53	0,53	0,53	0,53	0,53
Повышение РАРР	0,71	-	-	-	-	-	0,71	-	0,71
Снижение АФП	0,81	0,81	-	-	-	-	-	0,81	0,81
Повышение АФП	0,91	0,92	0,91	-	0,91	-	0,91	-	0,91
Снижение ХГЧ	0,88	0,88	-	-	0,88	0,88	0,88	0,88	0,88
Повышение ХГЧ	0,44	0,89	0,91	0,95	0,62	0,91	0,91	0,91	0,91

ПЦО	Все ВА	ВПР СК	ВПР НС	ВПР СП	ВПР КМС	ВПР МПС	МВПР	ХА	Прочие
Снижение РАРР	0,59	0,19	0,23	-	0,05	0,23	0,05	0,11	0,15
Повышение РАРР	0,59	-	-	-	-	-	0,05	-	0,15
Снижение АФП	0,5	0,05	-	-	-	-	-	0,02	0,09
Повышение АФП	0,5	0,05	0,02	-	0,05	-	0,07	-	0,09
Снижение ХГЧ	0,56	0,15	-	-	0,15	0,14	0,15	0,03	0,09
Повышение ХГЧ	0,56	0,11	0,19	0,05	0,15	0,15	0,11	0,02	0,07

ПЦП	Все ВА	ВПР СК	ВПР НС	ВПР СП	ВПР КМС	ВПР МПС	МВПР	ХА	Прочие
Снижение РАРР	0,5	0,06	0,12	-	0,12	0,12	0,17	0,12	0,12
Повышение РАРР	0,5	-	-	-	-	-	0,22	-	0,12
Снижение АФП	0,25	0,10	-	-	-	-	-	0,10	0,10
Повышение АФП	0,76	0,20	0,55	-	0,20	-	0,33	-	0,20
Снижение ХГЧ	0,67	0,43	-	-	0,20	0,33	0,33	0,33	0,33
Повышение ХГЧ	0,42	0,43	0,20	0,20	0,05	0,43	0,43	0,33	0,33

Наибольшая специфичность установлена для повышения АФП (0,91), снижения ХГЧ (0,88) и снижения АФП (0,81), в то время как наименьшая - для

повышения ХГЧ (0,44). ПЦП оказалась наиболее высокой для повышения АФП (0,76), наименьшей - при его снижении (0,25). ПЦО определена как относительно стабильная величина практически для всех СМБ (от 0,5 до 0,59), при этом наибольшая – для снижения и повышения РАРР (0,59) и наименьшая - для повышения и снижения АФП (соответственно 0,5 и 0,5). Полученные данные свидетельствуют о диагностической ценности для ВА в целом снижения уровня РАРР (наибольшая чувствительность и самая высокая ПЦО) и повышения АФП (наибольшая специфичность и самая высокая ПЦП).

В ходе исследования установлено (табл.6), что из всех СМБ наибольшей чувствительностью обладают повышение АФП (0,83) - при ВПР НС, снижение (0,75) или повышение (0,67) РАРР - при МВПР, повышение РАРР (0,67) - при ВПР КМС и снижение (0,67) или повышение (0,67) ХГЧ при ХА. Установлена высокая специфичность изменений СМБ практически для всех видов ВА (от 0,53 для снижения РАРР при большинстве ВА до 0,95 для повышения ХГЧ при ВПР СП). Установлена низкая ПЦО результатов СМБ, наибольшая ПЦП результата отмечена для повышения АФП при ВПР НС (0,55). Многие авторы отмечают эффективность СМБ при выявлении ВПР и ХА 65-72% (0,65-0,72). Так, например, по данным Красноярска, чувствительность метода в отношении ХА составила 0,78, специфичность - 0,89, ПЦО – 0,99, ПЦП – 0,1 (Порозова Е.В., 2002).

Проведенный анализ показал, что эффективность ультразвукового (УЗ) скрининга в 1 триместре беременности в отношении выявления ВА у плода составляет 16,3%, при этом ХА у плода выявляются у 16,7% беременных. Наибольшая чувствительность метода (75,0%) отмечена в отношении кистозной гигромы шеи и неиммунной водянки, это в 1,3 раза выше в сравнении с данными Красноярска (55,6%) (Порозова Е.В., 2002).

Установлено, что эффективность УЗ скрининга во 2 и 3 триместре беременности в выявлении ВА составляет 77,9%, при этом ХА плода выявляются у 10,7% беременных. Сочетание нескольких ультразвуковых маркеров (УЗМ) отмечается в 1,9 раза в сравнении с изолированными (65,8% против 34,2%, $p < 0,05$), соответственно ХА плода выявляются у 9,4% и 13,3% женщин, что соответствует данным Российского мультицентрового исследования, определившего чувствительность УЗИ в отношении ХА как 11,9% (Юдина Е.В., 2002).

Наибольший удельный вес в структуре всех УЗМ (11,7%), приходится на врожденные пороки сердца (ВПС), причем при изолированных ВПС ХА выявляются у 57,1% плодов, при сочетании их с другими УЗМ ХА - у 20,7%, что перекликается с данными по г.Красноярску (65,1%) (Порозова Е.В., 2002). Выявлено 8,5% гидроцефалий, ХА при этом не обнаружены. Такие маркеры, как кисты сосудистых сплетений, диафрагмальная грыжа, многоводие, гипоплазия носовой кости изолированно встречались в единичных случаях, однако ХА при этом выявлены в 100%.

Атрезия 12-перстной кишки, кишечная непроходимость, кистозно - аденоматозный ВПР легких сочетались с ХА в 50% случаев. Высокий уровень ХА отмечен при ЗРП (66,7%) и кистозной гигроне шеи (37,0%) в сочетании с другими УЗМ.

В ходе исследования у 343 пациенток исследуемой группы было произведено 403 инвазивных манипуляции, из них 348 - с целью исключения у плода ХА, 55 - с лечебной целью, при обнаружении патологического количества околоплодных вод или наличии жидкостных образований у плода (табл.7). В результате 348 манипуляций цитогенетическое заключение получено у 96,3% плодов. ХА выявлены у 82 из них (у 13,2% всех обследованных беременных), у 73 (89,0%) - изменения хромосом, имеющие неблагоприятный прогноз для жизни и здоровья, у 9 - структурные изменения, сочетающиеся с ВПР (11,0%). Потери плодов, обусловленные диагностической процедурой, составили 1,3%, что согласуется с итогами II Российского мультицентрового исследования по использованию инвазивных методов исследования в акушерской практике (Юдина Е.В., 2002).

Таблица 7

Структура и сроки выполнения инвазивных процедур

Вид инвазивного вмешательства	10-15 недель	16-19 недель	20-27 недель	28-36 недель	Более 36 недель	Всего	Удельный вес, %
Биопсия хориона	74	-	-	-	-	74	18,4
Плацентоцентез	-	12	-	-	-	12	3,0
Кордоцентез	-	19	219	24	-	262	65,0
Амниоцентез	-	2	27	11	-	40	9,9
Лечебные пункции	-	-	4	6	5	15	3,7
Всего:	74	33	250	41	5	403	100,0

В основной группе инвазивная ПД выполнена 177 беременным, частота ХА, выявленных при различных показаниях к пренатальному кариотипированию, представлена в таблице 8.

Таблица 8

Частота хромосомной патологии при различных показаниях к пренатальному кариотипированию

Показания к инвазивной ПД	Исследования (n)	Хромосомная патология			
		все		грубые	
		абс. числа	%	абс. числа	%
Возраст женщины 35 лет и старше	11	2	18,2	2	18,2
УЗ маркеры ХА	107	62	57,9	53	49,5
Отклонения СМБ	2	-	-	-	-
ХА у предыдущего ребенка	5	1	20,0	1	20,0
ВПР в анамнезе	6	-	-	-	-
Семейные хромосомные перестройки	2	2	100,0	2	100,0
Сочетанные показания	44	15	34,1	15	34,1
Всего:	177	82	46,3	73	41,2

У 43 женщин с лечебной целью произведено 55 инвазивных манипуляций, структура которых представлена в таблице 9.

Нормальными родами беременность закончилась после выполнения 61,8% инвазивных лечебных манипуляций, в 27,3% была прервана по медицинским показаниям при выявлении у плода некорректируемого ВПР или ХА, в 3,6% отмечено самопроизвольное прерывание беременности.

Основными целями инвазивных манипуляций при аномальном количестве околоплодных вод явились: нормализация их количества (100,0%), повышение эффективности УЗ скрининга в отношении ВПР (23,0%), оптимизация условий для пренатального кариотипирования при маловодии (100,0%). После выполнения амниоцентезов при многоводии в 67,7% беременность закончилась нормальными родами, в 6,5% - преждевременными родами, в 25,8% - была прервана по медицинским показаниям (ВА у плода).

Таблица 9

Структура лечебных инвазивных вмешательств

Инвазивное вмешательство	Количество, абс. числа		
	Всего	Основная группа	Группа сравнения
Амниоцентез при многоводии	31	13	18
Амиоцентез при маловодии	9	7	2
Пункция гидроторакса	5	5	-
Пункция гидроперикарда	1	1	-
Пункция гидронефроза	3	3	-
Пункция кисты яичника	2	2	-
Пункция мегацистика	4	4	-
Всего:	55	35	20

При маловодии в 66,7% беременность была прервана в связи с выявленными ВА у плода, нормальные роды отмечены в 22,2%, в 1 случае (11,1%) произошло самопроизвольное прерывание беременности.

При выполнении аспирационного дренирования кистозных и жидкостных образований у плода в 73,3% произошли нормальные роды, в 13,3% - преждевременные роды, в 6,7% беременность была прервана по медицинским показаниям, в 6,7% закончилась самопроизвольным прерыванием.

Таким образом, применение аспирационных лечебных инвазивных манипуляций, в случае выявления ВА с наличием кистозных или жидкостных образований у плода или аномального количества околоплодных вод, позволяет предупредить прогрессирование осложнений, угрожающих жизни и здоровью, у 69,1% плодов, пролонгировать беременность до жизнеспособного плода у 61,8% женщин, оптимизировать срок и объем постнатального оперативного вмешательства у 20,0% новорожденных (при ВПР МПС - гидронефроз, мегацистик; ВПР СК - тератоме гидроперикарда) и в 66,7% избежать возможного оперативного вмешательства после рождения (при ВПР МПС, кистах яичников, гидротораксе).

При изучении факторов риска формирования ВПР плода установлено, что, наряду с преобладанием женщин в возрасте 20-24 года (40,8%), доля беременных юного и молодого возраста 16-24 лет в основной группе оказалась в 2 раза выше, чем в группе сравнения (48,6% против 24,7%, $p < 0,001$). Среди пациенток, у которых по данным цитогенетического исследования после ИПД выявлены ХА, доля женщин 16-24 лет составила 56,3%, что в 4,5 раза выше, чем у женщин 35 лет и старше (12,5%, $p < 0,05$).

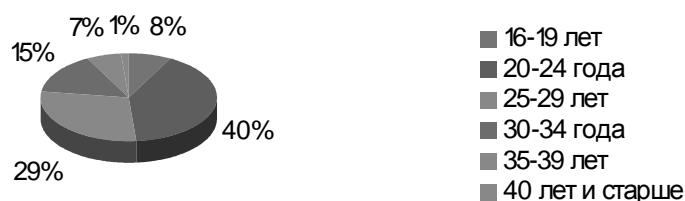


Рис. 6. Распределение женщин основной группы и группы сравнения по возрасту.

Полученные данные можно объяснить особенностью региона Приморского края, где средний возраст женщин к началу 2003г. составлял 38,4 года, что на 1,7 года меньше в сравнении с таковым по России (2002 г. - 40,1 года). По данным ПК МИАЦ (2007), наибольшее количество рождений в крае в исследуемый период регистрировалось у женщин 20-24 лет (Рис.7).

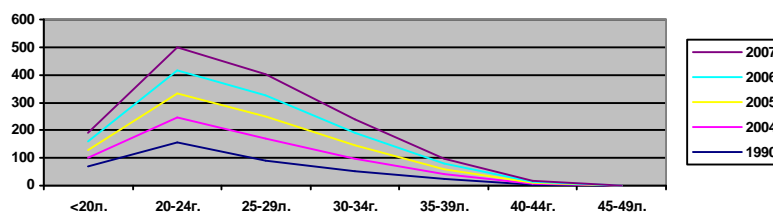


Рис. 7. Динамика числа родившихся на 1000 женщин соответствующего возраста.

Согласно полученным данным, региональными факторами высокого риска ($p < 0,01$) наличия ВА плода у беременных в Приморском крае, помимо возраста моложе 25 лет ($p < 0,001$), следует считать отягощенный наследственный анамнез (92,8% в основной группе, 60,6% - в группе сравнения, $p < 0,001$; 20,0% - в группе контроля), социальную принадлежность к неработающему населению (домохозяйки, безработные - 33,3% в основной группе, 20,2% - в группе контроля); первые беременность и роды (42,4% в основной группе, 28,1% - в группе сравнения). При этом у первобеременных первородящих женщин основной группы выявлена более высокая, чем в группе сравнения ($p < 0,05$), частота ОРВИ во время беременности (42,4% против 20,8%), обострения хронических инфекций в период беременности (63,2% против 43,7%), ИППП во время беременности (27,2% против 14,6%), приема лекарственных препаратов, противопоказанных беременным (18,4% против 8,3%).

Проведенный анализ позволил определить факторы риска отдельных видов ВПР, определяющих структуру ВА в регионе. Факторы риска ВПР НС плода распределились следующим образом: выявление УЗ маркеров ВПР НС плода (91,6% против 4,8% в группе сравнения, $p < 0,01$), возраст 16-24 года

(88,4% против 24,7%, $p < 0,01$), наличие очагов хронической инфекции (88,3% против 42,7%, $p < 0,01$), повышение уровня АФП (50,5% против 18,8%, $p < 0,01$), отягощенный наследственными заболеваниями анамнез (41,1% против 20,0%, $p < 0,01$); повышение уровня РАРР свыше 4,0 МОМ (29,5% против 20,0%, $p < 0,01$).

Ранговая структура факторов риска ВПР СК плода представлена следующим образом: наличие очагов хронической инфекции (83,5% против 42,7% в группе сравнения, $p < 0,01$); возраст 16-24 года (49,2% против 24,7%, $p < 0,01$); повышение уровня АФП (45,0% против 18,8%, $p < 0,01$); отягощенный наследственными заболеваниями анамнез (43,5% против 20,0%, $p < 0,01$); выявление УЗ-маркеров ВПР СК плода (42,9% против 4,8%, $p < 0,01$).

Факторы риска формирования ВПР МПС плода распределились следующим образом: наличие очагов хронической инфекции (85,2% против 42,7% в группе сравнения, $p < 0,01$); выявление УЗ-маркеров ВПР МПС плода (72,8% против 4,8%, $p < 0,01$); отягощенный наследственными заболеваниями анамнез (54,3% против 20,0%, $p < 0,01$); возраст 16-24 года (45,7% против 24,7%, $p < 0,01$); понижение уровня РАРР менее 0,5 МОМ (40,0% против 34,3%, $p < 0,01$).

С помощью логистического регрессионного анализа были определены наиболее значимые факторы риска наличия ВПР плода. Из них с помощью критерия Тау Кенделла были выделены 4 независимых предиктора, которые использовали для построения модели прогноза наличия ВПР: наследственные заболевания в семейном анамнезе, ВПР у плода в анамнезе, отклонения по данным УЗИ во время беременности, изменения РАРР, возраст женщин 16-24 года, что было подтверждено результатами кластерного анализа.

В качестве критерия, подтверждающего, что исследуемый признак является фактором риска заболевания, было использовано **отношение шансов (ОШ)**. Установлено, что значение ОШ для фактора «ВПР у плода в анамнезе»: $OШ_1 = e^{18} = 2,72^{18} = 6,5659$, для фактора «Изменения УЗИ во время беременности» - $OШ_2 = e^{19} = 2,72^{19} = 1,7848$, для фактора «изменения РАРР» - $OШ_3 = e^{-0,689465} = 2,72^{-0,689465} = 0,5018$, для фактора «Возраст 16-24 лет»: $OШ_4 = e^{0,542815} = 2,72^{0,542815} = 1,7208$.

Полученная прогностическая модель: $P = \hat{a}^y / (1 + \hat{a}^y)$,

$$\text{при } y = -1,358 + 18 \cdot X_1 + 19 \cdot X_2 - 0,689465 \cdot X_3 + 0,542815 \cdot X_4$$

где P – вероятность наступления исследуемого события (наличие ВПР); Y – логит-преобразование; e – математическая константа, равная 2,78; X_1 – значение фактора ВПР у плода в анамнезе; X_2 – значение фактора изменения УЗИ в 1 и 2 триместре; X_3 – значение фактора РАРР; X_4 – значение фактора возраст (16-24 лет), была применена к исходной базе данных.

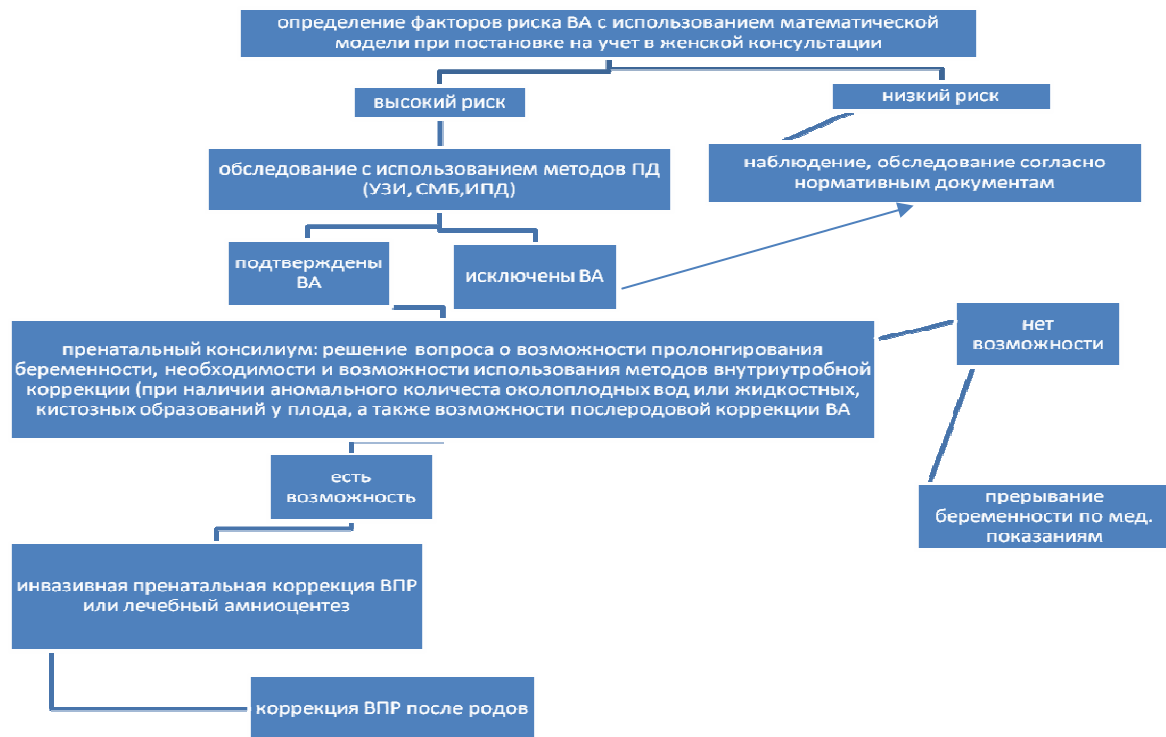


Рис. 8. Алгоритм пренатального скрининга беременных женщин в Приморском крае.

В результате из 294 женщин с диагностированными ВПР, у 252 (85,71%) наличие ВПР было выявлено с вероятностью 100%. Для использования прогностической модели разработан автономный файл формата Excel, при внесении в таблицу значений имеющихся у женщины факторов риска в соответствующих ячейках появляется результат расчета вероятности наличия ВПР, при вероятности более 50% беременная относится к группе риска.

На основании проведенного исследования был разработан и внедрен алгоритм пренатального скрининга беременных женщин в Приморском крае (рис.8), что позволило снизить региональные показатели за период 1998-2007гг. ($p < 0,05$): уровень ПС по причине ВА на 50,0% (с 2,2 до 1,1‰), МлС по причине ВА - на 30,9% (с 4,2 до 2,9‰), ПС от всех причин - на 28,9% (с 14,5 до 10,3‰), ПЗ от всех причин - на 6,3% (с 278,8 до 261,3‰), МлС от всех причин - на 38,9% (с 18,5 до 11,3‰).

Для подтверждения связи их снижения с внедрением лечебно-диагностических перинатальных технологий, был проведен математический анализ, позволивший определить вероятные уровни ПС и МлС в Приморском крае с учетом возможного рождения всех детей с ВА, включая элиминированных нежизнеспособных плодов (табл.10).

Таблица 10
Прогнозные и реальные значения ПС и МлС в Приморском крае в 1998-2007гг.

Показатели \ Годы	Прогнозное значение			Реальное значение			Разница в 2000г. %	Разница в 2007г. %
	1998	2000	2007	1998	2000	2007		
ПС от ВА, ‰	2,3-2,4	1,75-1,8	1,2-1,4	2,2	1,7	1,1	2,9-5,9	9,95-26,0

Продолжение таблицы 10								
ПС от всех причин, ‰	14,6-14,7	13,4-13,5	10,5-10,9	14,5	13,3	10,3	0,58-1,15	2,15-5,6
МлС от ВА (‰о)	4,4-4,5	4,2-4,3	3,2-3,5	4,2	4,1	2,9	3,47-5,25	11,9-20,8
МлС от всех причин, ‰	18,7-18,8	19,4-19,5	11,5-11,9	18,5	19,3	11,3	0,74-1,1	2,15-5,61
ПЗ от ВА, ‰	25,8	24,5	29,2	24,4	23,5	24,1	4,33	21,11
ПЗ от всех причин, ‰	280,2	310,1	266,4	278,8	309,1	261,3	0,33	1,94
Детская инвалидность от ВА (на 10 000 детей)	219,5-224,1	216,7-218,0	297,7-303,0	200,5	201,7	209,1	7,44-8,1	42,36-44,93

Как видно из данных, представленных в таблице 10, внедрение лечебно-диагностических перинатальных технологий с вероятностью 95% позволило к 2000г. снизить показатель ПС от ВА на 3-6%, а к 2007г. - на 10-26%. При возможном рождении всех детей с ВА, включая элиминированных нежизнеспособных плодов, показатель ПС от всех причин в 2000г. был бы выше реального на 0,6-1,2%, а в 2007г. – на 2,2-5,6%.

Выявление, элиминация (по показаниям) и внутриутробная коррекция ВА способствовали снижению фактического значения показателя ПЗ от ВА в 2000г. на 4,33 %, а в 2007г. - на 21,11%. Реальное значение МлС от ВА в 2000г. оказалось ниже прогнозируемого на 3,5-5,3%, в 2007г. - на 12,0-20,8%, что позволило снизить МлС от всех причин в 2000г. на 0,63-1,01%, в 2007г. – на 2,2-5,6%.

ВЫВОДЫ

1) Снижение показателей перинатальной (-28,9%, $p < 0,01$) и младенческой смертности (-38,9%, $p < 0,01$) от всех причин может быть достигнуто в коротком интервале (3-4 года) за счет внедрения современных лечебно-диагностических перинатальных технологий, позволяющих уменьшить показатели перинатальной (-50,0%, $p < 0,01$) и младенческой смертности (-30,9%, $p < 0,01$) по причине врожденных аномалий.

2) В структуре врожденных аномалий, выявляемых в регионе с помощью методов пренатальной диагностики, преобладают ВПР нервной системы (20,3%), множественные ВПР (18,2%) и ВПР системы кровообращения (17,9%). Среди сывороточных маркеров беременности наибольшей чувствительностью для врожденных аномалий обладает снижение РАРР (0,38), наибольшей специфичностью - повышение АФП (0,91), снижение ХГЧ (0,88) и АФП (0,81). Высокая чувствительность отмечается для повышения АФП при ВПР нервной системы (0,83) и для снижения РАРР при множественных ВПР (0,75); высокая специфичность - для повышения АФП (0,91) и ХГЧ (0,91) при ВПР нервной системы и множественных ВПР, повышения АФП при ВПР системы кровообращения и для повышения ХГЧ при ВПР мочеполовой системы (0,91). Чувствительность метода эхографии для ВПР в целом в 1 триместре беременности составляет 16,3%, во 2 и 3 триместре - 77,9%.

3) Для верификации хромосомных аномалий по результатам исследования сывороточных маркеров беременности наибольшей чувствительностью обладает повышение (0,67) и снижение (0,67) ХГЧ, наибольшей специфичностью - повышение ХГЧ (0,91). Чувствительность метода эхографии для диагно-

стики хромосомных аномалий в 1 триместре беременности составляет 16,7% (при кистозной гигроме шеи и неиммунной водянке - 75,0%), во 2 и 3 триместре - 10,7% (при изолированных врожденных пороках сердца - 57,1%, при сочетании их с другими УЗ маркерами - 20,7%). Инвазивные методы пренатальной диагностики (биопсия хориона, плаценты и кордоцентез) позволяют диагностировать хромосомные аномалии плода в 96,4% (83,7% во 2 триместре беременности и 16,3% в 1 триместре).

4) Применение аспирационных лечебных инвазивных манипуляций при кистозных или жидкостных образованиях у плода, аномальном количестве околоплодных вод позволяет предупредить прогрессирование осложнений врожденных аномалий, угрожающих жизни и здоровью плода, у 69,1% женщин, у 61,8% - пролонгировать беременность до жизнеспособности плода, провести постнатальное оперативное вмешательство у 20,0% новорожденных.

5) Региональной особенностью Приморского края является высокий риск ($p < 0,01$) рождения плода с врожденными аномалиями у женщин, имеющих отягощенный наследственными заболеваниями анамнез (92,8%), социальную принадлежность к неработающему населению (домохозяйки, безработные - 33,3%), а также первобеременные (42,4%) и первородящие (66,3%), в возрасте моложе 25 лет (48,6%). Предикторами риска наличия ВПР у плода являются: ВПР у плода при предыдущей беременности в анамнезе; выявленные отклонения по данным УЗИ во время беременности; изменение уровня РААР; возраст женщины 16-24 года.

6) Внедрение научно обоснованного алгоритма, направленного на оптимизацию тактики ведения беременных в зависимости от наличия некорригируемых и/или несовместимых с жизнью ВПР с последующей элиминацией нежизнеспособных плодов позволяет улучшить ($p < 0,01$) реальные показатели перинатальной смертности от врожденных аномалий в среднем на 22,0%, перинатальной смертности от всех причин - на 4,0%; младенческой смертности от врожденных аномалий в среднем на 21,5%, младенческой смертности от всех причин - на 4,67%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С учетом структуры ВА, выявляемых антенатально, оптимизация ПД в Приморском крае должна базироваться на использовании всех существующих неинвазивных и инвазивных методов.

2. Региональной особенностью Приморского края является высокий риск наличия ВА у плода у беременных моложе 25 лет, в том числе первобеременных и первородящих. В связи с этим возрастает значимость фактора своевременного биохимического и ультразвукового скрининга всех беременных для активного формирования показаний к пренатальному кариотипированию.

3. Для оптимизации выявления групп риска с учетом региональных особенностей целесообразно использовать математическую модель, которая позволяет в 85,7% случаев прогнозировать наличие у беременной

женщины ВПР у плода с вероятностью 100%. Прогностическая модель может применяться на практике в автоматизированном виде на персональном компьютере врачами акушерами-гинекологами, врачами общей практики и клиническими генетиками.

4. С целью расширения возможностей лечебно-профилактической помощи на пренатальном и постнатальном этапе целесообразно использовать предложенный алгоритм пренатального скрининга беременных женщин.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Анализ результатов инвазивной пренатальной диагностики хромосомных аномалий в Приморском крае / А.Ю. Смирнова, М.Б. Хамошина, И.Е. Михайлова и др. // *Материалы IX всероссийского научного форума «Мать и дитя»: тезисы докладов.* - М., 2007. - С. 238-239.
2. Анализ результатов мультицентрового исследования состояния пренатальной диагностики в некоторых регионах Российской Федерации / В.Г. Вахарловский, Д.К. Верлинская, Д.В. Воронин и др. // *Журн. акушерства и женских болезней.* - 2007. - Т. LVI, вып. 1. - С. 46-55.
3. Инвазивные вмешательства при аномалиях развития плода / Ф.Ф. Антоненко, В.Г. Воронина, А.С. Ширин и др. // *Тихоокеанский мед. журн.* - 2001. - № 5. - С. 45-49.
4. Марухно, Н.И. Тактические подходы при врожденных овариальных кистах / Н.И. Марухно, А.Ю. Смирнова, А.Н. Черныш // *Материалы IV Дальневосточного регионального конгресса с международным участием «Человек и лекарство».* - Владивосток, 2007. - С. 45-46.
5. Организация пренатальной диагностики в Приморском крае / В.Г. Воронина, С.В. Воронин, А.Ю. Смирнова и др. // *Тихоокеанский мед. журнал.* - 2002. - № 1 (8). - С. 78-80.
6. Опыт применения методов пренатальной диагностики у беременных юного и молодого возраста в Приморском крае / А.Ю. Смирнова, М.Б. Хамошина, А.В. Спиридонова и др. // *Актуальные вопросы педиатрии, детской хирургии и репродуктивного здоровья в Приморском крае: сб. науч. – практ. работ.* - Владивосток, 2006. – С. 58-60.
7. Полинтова, О.Н. Ультразвуковые маркеры врожденных пороков развития плода / О.Н. Полинтова, Р.А. Горлов, А.Ю. Смирнова // *Актуальные вопросы педиатрии, детской хирургии и репродуктивного здоровья в Приморском крае: сб. науч.-практ. работ.* - Владивосток, 2006. – С. 91-93.
8. Пренатальная диагностика у беременных юного возраста в Приморском крае / А.Ю. Смирнова, М.Б. Хамошина, Ф.Ф. Антоненко, О.А. Дударь // *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН.* - 2006. - № 1(47). – С. 94-96.
9. Результаты пренатальной диагностики в Приморском крае / В.Г. Воронина, С.В. Воронин, А.Ю. Смирнова и др. // *Материалы V российского форума «Мать и дитя» (Москва 6-10 октября 2003): тезисы докл.* – М., 2003. - С. 566.
10. Сергеева, Н.Ю. Методы молекулярной диагностики в практике пренатального консультирования в Приморском крае / Н.Ю. Сергеева, Ф.Ф. Антоненко, А.Ю. Смирнова // *Актуальные вопросы педиатрии, детской хирургии и репродуктивного здоровья в Приморском крае: сб. науч. - практ. работ.* – Владивосток, 2006. – С. 149-151.
11. Смирнова, А.Ю. Возможности пренатальной коррекции врожденных аномалий развития при выявлении у плода жидкостного или кистозного образования / А.Ю. Смирнова, М.Б. Хамошина, Т.И. Бурмистрова // *Сборник научных трудов Дальневосточной региональной научно-практической конференции «Новые технологии в акушерстве и гинекологии».* - Хабаровск, 2008. - С. 126-129.

12. Смирнова, А.Ю. Врожденные кисты яичников, возможности пренатальной и постнатальной коррекции / А.Ю. Смирнова, Н.И. Марухно, А.С. Ширин // Актуальные вопросы педиатрии, детской хирургии и репродуктивного здоровья в Приморском крае: сб. науч. – практ. работ. - Владивосток, 2006. – С. 151-153.
13. Смирнова, А.Ю. Клинический случай пренатальной диагностики и внутриутробной коррекции гидроперикарда / А.Ю. Смирнова, М.Б. Хамошина, Н.И. Марухно // Материалы IX всероссийского научного форума «Мать и дитя»: тезисы докл. - М., 2007. - С. 239-240.
14. Смирнова, А.Ю. Клинические случаи пренатальной диагностики синдрома Эдвардса / А.Ю. Смирнова, С.В.Воронин, А.С. Ширин // Научные труды VI Международной научно-практической конференции «Здоровье и образование в XXI веке». - М., 2005. - С.439.
15. Смирнова, А.Ю. Медицинская генетика, инвазивные методы пренатальной диагностики / А.Ю. Смирнова, А.В.Спиридонова, Е.М. Василенко // Материалы V российского форума «Мать и дитя» (Москва 6-10 октября 2003г.): тезисы докл. – М. – 2003. - С. 596.
16. Смирнова, А.Ю. Необходимость внедрения региональных стандартов пренатального обследования беременных Приморского края / А.Ю. Смирнова, М.Б. Хамошина, С.В. Воронин // Материалы IV Дальневосточного регионального конгресса с международным участием «Человек и лекарство». - Владивосток, 2007. - С.75-76.
17. Смирнова, А.Ю. Оценка эффективности системы региональных мероприятий по снижению перинатальных показателей и уровня младенческой смертности от врожденных аномалий в Приморском крае / А.Ю. Смирнова, М.Б. Хамошина // Материалы IV съезда акушеров-гинекологов России: тезисы докл. - М., 2008. - С. 562.
18. Смирнова, А.Ю. Пренатальная диагностика и факторы риска рождения ребенка с врожденными аномалиями в Приморском крае / А.Ю. Смирнова, М.Б. Хамошина, Л.Б. Заякина // Вестник РУДН. - 2009. - № 5. – С. 54-63.
19. Смирнова, А.Ю. Пренатальная коррекция врожденных пороков развития плода / А.Ю. Смирнова, М.Б. Хамошина // Материалы XII Международной научной конференции «Здоровье семьи – XXI век» и III Международной научной онкологической конференции, «Онкология – XXI век». – Эйлат (Израиль): ПОНИЦАА, 2008. - С. 253-254.
20. Смирнова, А.Ю. Сравнительный анализ пренатальной диагностики у беременных молодого возраста и беременных старше 35 лет в Приморском крае / А.Ю. Смирнова // Пренатальная диагностика. - 2007. - Т. 6., № 1.– С. 74. – (Тезисы докладов IX съезда РА-ВУЗДПГ и V съезда специалистов ультразвуковой диагностики Поволжья).
21. Смирнова, А.Ю. Факторы риска формирования врожденных пороков развития мочеполовой системы плода в Приморском крае / А.Ю. Смирнова, М.Б. Хамошина // Материалы IV съезда акушеров-гинекологов России: тезисы докл. - М., 2008. - С. 240.
22. Смирнова, А.Ю. Факторы риска формирования пороков развития ЦНС плода у беременных женщин Приморского края / А.Ю. Смирнова, М.Б. Хамошина // Материалы второго международного конгресса по репродуктивной медицине «Репродуктивное здоровье семьи». - М., 2008. - С. 131-132.
23. Смирнова, А.Ю. Эффективность внедрения лечебно-диагностических пренатальных технологий в Приморском крае / А.Ю. Смирнова, М.Б. Хамошина // Материалы второго международного конгресса по репродуктивной медицине «Репродуктивное здоровье семьи». - М., 2008. - С. 348-349.
24. Тулупова, М.С. Оценка степени риска осложнений методов инвазивной пренатальной диагностики / М.С. Тулупова, А.Ю. Смирнова // Тихоокеанский мед. журнал. - 2006. - № 4. - С. 78-79.
25. Факторы риска врожденных аномалий развития плода в Приморском крае и возможности их прогнозирования / О.А. Дударь, М.Б. Хамошина, С.В. Воронин, А.Ю. Смирнова // Мать и дитя: материалы VIII Российского Форума. - М., 2006. - С. 629-630.

Смирнова Анжелика Юрьевна
**ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ
РАЗВИТИЯ ПЛОДА И ВНУТРИУТРОБНАЯ КОРРЕКЦИЯ ИХ
ОСЛОЖНЕНИЙ (по материалам Приморского края)**

14.00.01 – акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

Подписано в печать 17.06.2009.
Формат 60×84/14. Усл. п. л. 1,4. Тираж 100. Заказ №
Издательско-полиграфический комплекс ВГУЭС
690600, г. Владивосток, ул. Державина, 57