

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования «Санкт-Петербургский государственный  
педиатрический медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Нелунова Туйара Ивановна

**КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ  
ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ СЕРДЦА У НОВОРОЖДЕННЫХ  
В РЕСПУБЛИКЕ САХА (ЯКУТИЯ)**

3.1.21. Педиатрия

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук, доцент Т. Е. Бурцева

Санкт-Петербург – 2022

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	4
ГЛАВА 1 ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ СЕРДЦА: ОСОБЕННОСТИ ЭПИДЕМИОЛОГИИ, ФАКТОРЫ РИСКА .....	11
1.1 Распределение частоты новых случаев ВПС и ассоциированной с ВПС смертности по странам и континентам Земного шара: анализ временных и географических трендов .....	11
1.2. Известная этиология и факторы риска формирования ВПС .....	16
1.3 Социально-демографические факторы риска формирования ВПС .....	22
1.4 Генетические основы формирования ВПС .....	31
1.5 Распространенность и структура врожденных пороков сердца у жителей Крайнего Севера России.....	38
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	40
2.1 Общие положения и программа исследования .....	40
2.2 Количество обследованных и принципы их группировки.....	42
2.3 Порядок регистрации факторов риска формирования ВПС и этнической принадлежности.....	44
2.4 Социально-территориальное зонирование Республики Саха (Якутия) .....	47
2.5 Оценка социально-экономических факторов .....	49
2.6 Статистический анализ .....	52
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ .....	54
3.1 Математическое моделирование в оценке связи факторов риска с формированием ВПС у новорожденных Республики Саха (Якутия) .....	55
3.2 Роль этнических/национальных факторов в формировании ВПС в популяции Республики Саха (Якутия).....	66
3.2.1 Роль этнических/национальных, антропологических факторов и факторов пришлости в увеличении количества детей с ВПС в Республике Саха (Якутия) в период с 2001-2003 по 2013- 2015 гг.....	74

3.3 Роль социально-демографических факторов в формировании ВПС у детей, проживающих в Республике Саха (Якутия).....	80
3.3.1 Социо-демографический индекс SDI и частота ВПС в Республике Саха (Якутия) .....	80
3.3.2 Образование родителей и их социальный статус, неполная семья и незарегистрированный брак как факторы риска формирования ВПС у детей, проживающих в Республике Саха (Якутия).....	84
3.4 Состояние здоровья беременной и характеристики течения беременности как факторы риска формирования ВПС у ребенка .....	94
3.5 Некоторые аспекты генетической детерминации формирования ВПС у детей в Республике Саха (Якутия) .....	103
ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ .....	106
ВЫВОДЫ .....	112
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....	114
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ .....	115
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	118

## ВВЕДЕНИЕ

Как известно, к врожденным порокам сердца (ВПС) относят структурные аномалии сердца и внутригрудных больших сосудов, выявляемые при рождении. Принято считать, что они, в среднем, регистрируются у каждого сотого ребенка, рожденного живым, и - занимая в структуре врожденных пороков развития (ВПР) около 30% - являются самым распространенным врожденным пороком развития [138]. По общему мнению, неизбежно дальнейшее увеличение показателей распространенности ВПС, в некоторой степени обусловленное совершенствованием техники и программ диагностики, в основном, связанных с расширением использования методов визуализации [125].

С учетом анатомических и гемодинамических нарушений ВПС разделяют на типы с учетом тяжести клинической картины и прогноза. Около 25–33% всех случаев ВПС относят к тяжелым потенциально летальным. Такие случаи подлежат хирургической коррекции в течение первого года жизни ребенка [43, 173].

Считается, что гетерогенность структурных изменений и широкий диапазон выраженности клинических проявлений в значительной степени обусловлены мультифакториальностью причинно-следственных связей, причем, в спектр управляющих факторов традиционно включают наследственность и неблагоприятные влияния внешней среды [72, 138], возможно, в какой-то мере также влияющие посредством изменения генома [112].

Известна неодинаковая распространенность ВПС в различных географических зонах Земного шара, причем, наибольшая частота – до 8,2–9,3 на 1000 рожденных живыми – зарегистрирована в Азии [80, 104, 160].

В Республике Саха (Якутия) с середины первой декады 21-го века начались обширные преобразования хозяйственной деятельности, характеризующиеся, в частности, увеличением доли горнодобывающей промышленности в общей структуре экономики, проводимым в рамках мегапроектов. Эти преобразования привели к изменениям социально-экономического уровня и уровня медицинского

обслуживания населения, национального состава и уклада жизни в некоторых регионах Республики Саха (Якутия). За время, прошедшее от начала этих преобразований, зарегистрировано увеличение частоты ВПР в детской популяции.

Так, по данным официальной отчетности, в 2003, 2004, 2005 годах в Республике Саха (Якутия) было зарегистрировано 22,2; 21,6 и 21,2 случаев ВПР на 1000 детского населения соответственно, из которых на долю ВПР системы кровообращения приходилось соответственно 7,7; 7,5 и 7,7 случаев [31], а через 10 лет – в 2013, 2014, 2015 годах – 29,5; 28,7 и 31,1 случаев ВПР на 1000 детского населения, из которых на долю ВПР системы кровообращения приходилось 12,2; 11,0 и 13,6 случаев, соответственно [32]. Естественно предположить, что одной из возможных причин увеличения частоты случаев ВПР, включая и увеличение частоты случаев ВПС в республике, обусловлено промышленными загрязнениями, связанными с преобразованиями экономической деятельности.

Необходимо подчеркнуть, что в структуре младенческой смертности в Республике Саха (Якутия) в течение ряда лет ВПР занимают второе место после «заболеваний, характерных для периода новорожденности». В структуре ВПР ведущими заболеваниями являются множественные пороки развития (33,9%), пороки сердца и центральной нервной системы (по 21,4%). Основными причинами выхода детей на инвалидность являются ВПР, из которых 48,3% составляют аномалии системы кровообращения. В настоящее время в Республике Саха (Якутия) нет единого регистра ВПС, отсутствует унифицированный алгоритм анализа данных, описывающих структуру и распространённость ВПС с учетом состояния здоровья родителей, социального положения семьи, этнической принадлежности и места проживания.

**Цель исследования:** оценка значимости известных факторов риска формирования ВПС и их роли в обусловленности увеличения частоты случаев ВПС в популяции Республики Саха (Якутия).

### **Задачи исследования:**

1. Провести анализ распределения по социо-территориальным зонам Республики Саха (Якутия) частоты случаев ВПС у новорожденных в 2001–2003 и в 2013–2015 годах с учетом типа ВПС по тяжести клинической картины и прогноза.
2. Определить роль этнических факторов в формировании ВПС в Республике Саха (Якутия) с учетом типа ВПС по тяжести клинической картины и прогноза.
3. Определить роль места постоянного проживания семьи в формировании ВПС в Республики Саха (Якутия), в частности – оценить связь частоты формирования ВПС с проживанием в промышленной зоне.
4. Оценить роль социально-демографических факторов в формировании ВПС в Республике Саха (Якутия).
5. Оценить связь характеристик течения беременности и состояния здоровья беременной с вероятностью формирования ВПС в Республике Саха (Якутия).
6. Оценить наличие связи ВПР и ВПС с учетом их типа по тяжести клинической картины и прогноза у новорожденных в Республике Саха (Якутия).

### **Научная новизна:**

Впервые получено распределение частоты случаев ВПС у новорожденных по социально-территориальным зонам Республики Саха (Якутия) с учетом типа ВПС по тяжести клинической картины и прогноза. Выявлено, что проживание семьи в промышленной зоне, наличие профессиональных вредностей у родителей не входят в факторы риска формирования ВПС, а различия в частоте ВПС не обусловлены различием уровня медицинского обслуживания в этих зонах.

Впервые этническая принадлежность в совокупности с местом постоянного проживания семьи определены как фактор риска формирования ВПС у ребенка. С учетом известной низкой плотности населения, неразвитостью транспортной инфраструктуры и особенностей образа жизни некоторых этнических групп этот факт указывает на высокую значимость эффекта основателя как фактора риска формирования ВПС у ребенка.

Впервые рассчитан социо-демографический индекс как в целом для Республики Саха (Якутия), так и для отдельных социо-территориальных зон и показана тесная связь риска формирования ВПС у ребенка в Республике Саха (Якутия) с социально-демографическими характеристиками, описываемыми социо-демографическим индексом (SDI).

### **Теоретическая и практическая значимость результатов исследования**

Теоретическая значимость результатов заключается в том, что на примере риска формирования ВПС у ребенка показана возможность оценки в ходе построения классификационных деревьев значимости каждого из факторов в мультифакториальных причинно-следственных комплексах, описывающих патологические процессы или рост и развитие ребенка.

Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что они являются основой для планирования работы педиатрической и детской кардиологической службы в районах/улусах Республики Саха (Якутия) с учетом их этнической гетерогенности и социально-демографического статуса.

**Полученные результаты использованы** при диспансерном наблюдении детей с ВПС в отделении катамнеза Перинатального центра ГБУ РС (Я) «Якутская республиканская клиническая больница», а также при расчете потребности кардиохирургической помощи детскому населению в Республике Саха (Якутия). Результаты исследования внедрены в учебный процесс ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

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

1. В 2013–2015 годах по сравнению с 2001–2003 годами в Республике Саха (Якутия) произошло статистически значимое увеличение частоты новых случаев всех типов ВПС у новорожденных во всех социально-территориальных зонах, кроме промышленной, преодолев, в целом, границу 8,0 на 1000 новорожденных.

2. Принадлежность к группе коренных малочисленных народов Севера в комбинации с постоянным проживанием в определенных районах/улусах, в поселках и селах, расположенных в национальных наслегах и районах

компактного проживания коренных малочисленных народов Севера, является фактором риска формирования ВПС, что предполагает существенное значение эффекта основателя.

3. Социо-демографический индекс (SDI), представляющий собой вариант индекса развития человека (HDI), является интегральным показателем социально-демографического статуса и в значительной мере определяет вероятность формирования ВПС в популяции Республики Саха (Якутия), причем, данные Всемирного банка вполне могут быть заменены данными Территориального органа Федеральной службы государственной статистики по Республике Саха (Якутия), несмотря на несоответствие используемых методик расчета объема социальных выплат и налогооблагаемых денежных доходов населения.

4. Вероятность формирования ВПР и составляющих их значительную долю ВПС у детей в Республике Саха (Якутия) не увеличивается при проживании семьи в промышленной зоне или при наличии профессиональных вредностей у родителей, а частота ВПС не обусловлена различием уровня медицинского обслуживания в различных социо-территориальных зонах.

#### **Обоснование достоверности и апробация полученных данных**

Полученные результаты достоверны, поскольку анализированы медицинские данные 1824 детей с верифицированным в соответствии с действующими национальными рекомендациями диагнозом ВПС, включавшие в себя 362 признака, относимых к категориям анамnestических сведений, физикальных характеристик, данным лабораторных исследований и инструментальным данным, в том числе - описаниям эхокардиографии (ЭхоКГ).

Достоверность полученных данных подтверждается корректностью примененных методов статистической обработки, включавшей в себя математическое моделирование (построение классификационных деревьев), логистической регрессии для бинарных исходов и мультиномиальной регрессии для сравнения по группам ВПС.

Статистическая обработка проведена с использованием коммерческих пакетов программ SPSS® Statistics (IBM®, США), Statistica for Windows ver.13 (StatSoft).

Материалы исследования представлены:

- 1) на межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы общественного здоровья и развития современного здравоохранения» (Якутск, Россия, 2014);
- 2) на V конгрессе с международным участием «Экология и здоровье человека на Севере» (Киров, Россия, 2014);
- 3) на VII Всероссийском образовательном конгрессе с международным участием «Аnestезия и реанимация в акушерстве и неонатологии» (Москва, Россия, 2014);
- 4) на XVI международном конгрессе по приполярной медицине (Оулу, Финляндия, 2015);
- 5) на II национальном конгрессе с международным участием «Здоровые дети - будущее страны» (Санкт-Петербург, Россия, 2018);
- 6) на XVII международном конгрессе по приполярной медицине (Копенгаген, Дания, 2018);
- 7) на III национальном конгрессе с международным участием «Здоровые дети - будущее страны» (Санкт-Петербург, Россия, 2019);
- 8) на IX международном конгрессе Europediartics (Дублин, Ирландия, 2019).

По теме диссертации опубликовано 18 печатных работ, из них 11 - в изданиях, рекомендованных ВАК, одно учебное пособие.

### **Личный вклад автора**

Автором самостоятельно разработаны план и программа исследования, проведен анализ отечественных и зарубежных научных источников по исследуемой проблеме, проведен сбор материала, анализ информации, интерпретация полученных данных и формулировка выводов и практических рекомендаций. Автором было проведено 80% статистической обработки материала. Работа одобрена комитетом по биомедицинской этике ФГБНУ

«Якутский научный центр комплексных медицинских проблем» (выписка из протокола № 41 от «12» ноября 2015 г.).

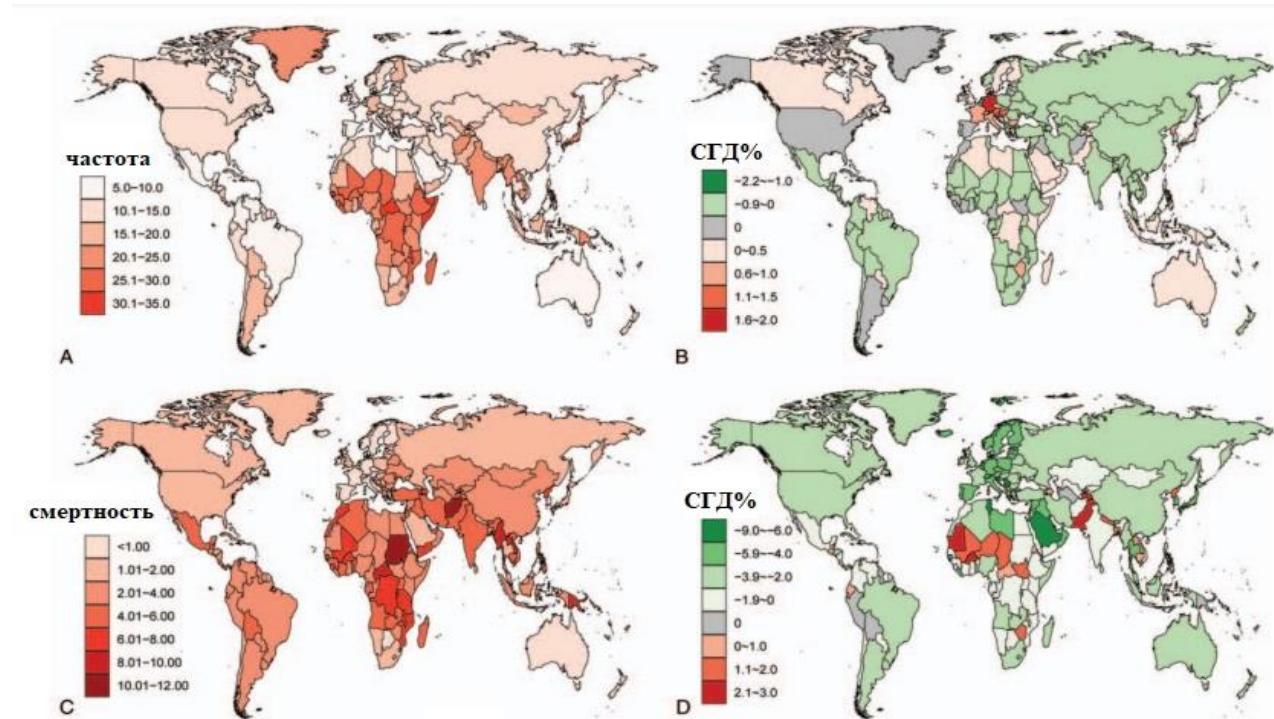
### **Структура и объем диссертации**

Диссертация, изложенная на 137 страницах машинописи, включает в себя введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, результаты исследования, их обсуждение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и список литературы. Работа содержит 15 рисунков и 42 таблицы. Список литературы включает 173 источника, из них 114 - зарубежных авторов.

## ГЛАВА 1 ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ СЕРДЦА: ОСОБЕННОСТИ ЭПИДЕМИОЛОГИИ, ФАКТОРЫ РИСКА

### 1.1 Распределение частоты новых случаев ВПС и ассоциированной с ВПС смертности по странам и континентам Земного шара: анализ временных и географических трендов

Анализ данных по распространенности ВПС и ассоциированной с ВПС смертности, представленных в находящейся в открытой для доступа базе Global Burden of Disease 2017 [116], приводит к выводу о неодинаковости этих характеристик в различных регионах Земного шара (рисунок 1).



А. Частота новых случаев ВПС на 1000 населения. Б. Средняя годовая динамика частоты новых случаев ВПС в % (СГД%) с 1990 по 2017 год. С. Стандартизованная по возрасту смертность от ВПС на 100 000 населения. Д. Средняя годовая динамика стандартизированной по возрасту смертности от ВПС в % (СГД%) с 1990 по 2017 год.

Рисунок 1 – Частота новых случаев ВПС и смертность от ВПС в различных  
регионах Земного шара по состоянию на 2017 год [171]

В 2017 году средняя частота ВПС в мире составляла 17,9 на 1000 населения, (19,1/1000 для мальчиков и 16,6/1000 для девочек). Наиболее распространеными ВПС являлись дефекты межжелудочковой перегородки (ДМЖП) и дефекты межпредсердной перегородки (ДМПП) с частотой новых случаев 5,29 на 1000 населения, что составляло 29,6% всех случаев ВПС [116]. В целом, частота новых случаев ВПС в 1990–2017 годах была довольно стабильной (СГД%=0,05, 95% ДИ: -0,01; 0,12) как у мальчиков, так и у девочек [171].

Анализ базы данных Global Burden of Disease 2017 [116] и данных, представленных на рисунке 1А, приводит к следующим выводам в части частоты новых случаев ВПС:

- 1) наиболее высока частота новых случаев ВПС в развивающихся странах Африки и Азии; например, в Центральноафриканской Республике, Сомали и Бурунди частота новых случаев ВПС достигала 33,8; 31,9 и 30,6 на 1000 населения, соответственно;
- 2) наиболее низкая частота новых случаев зарегистрирована в развитых странах; например, в Катаре, Португалии и Франции она составляла 6,2; 6,7 и 8,6 на 1000 населения, соответственно;
- 3) пять из 10 стран с наиболее низкой частотой новых случаев расположены в Центральной или Южной Америке (Коста-Рика, Панама, Колумбия, Венесуэла и Бермудские острова);
- 4) вся территория Российской Федерации представляется монотонной при частоте новых случаев ВПС в диапазоне 10,1–15,0 на 1000 населения.

Анализ базы данных Global Burden of Disease 2017 [116] и данных, представленных на рисунке 1В, приводит к следующим выводам в части динамики количества новых случаев ВПС:

- 1) в период с 1990 по 2017 год в 68 странах зарегистрировано уменьшение, в 96 странах - увеличение и в 31 стране - стабильное количество новых случаев ВПС;
- 2) страны с наибольшим увеличением количества новых случаев ВПС расположены в Западной Европе; например, в Германии значение средне годовой

динамики (СГД%) составило +1,91 (95%ДИ: 1,75; 2,07), в Австрии СГД% = + 1,23 (95%ДИ: 0,91; 1,55), во Франции СГД% = + 0,80 (95%ДИ: 0,68; 0,91);

3) страны с уменьшением количества новых случаев ВПС расположены, в основном, в Африке; например, в Экваториальной Гвинее значение СГД% составило -2,18 (95%ДИ: -2,49; -1,87), в Мозамбике СГД% = -0,78 (95%ДИ = -0,87; -0,69), в Эфиопии СГД% = -0,61 (95%ДИ: -0,76; -0,46);

4) на всей территории Российской Федерации отмечается тенденция к уменьшению количества новых случаев ВПС (диапазон изменения СГД% -0,9-0).

Смертность, ассоциированная с ВПС, рассчитанная с учетом численности популяций в 2000 году [118] и стандартизованная по возрасту [171], в 1990–2017 гг., в целом, снизилась на 38,1% с 6,3 до 3,9 на 100 000 населения [120] у мальчиков и оказалась несколько выше, чем девочек. Необходимо отметить, что смертность, ассоциированная с ВПС, регистрировалась, в основном, в возрастной группе до 5 лет. Известно, что при естественном течении ВПС смертность наиболее высока в периоде новорожденности, к концу 1-го года погибает более 70%, в Северной Америке и в Западной Европе в младенчестве от ВПС умирают 37-45% [55, 56, 124].

Распределение показателя смертности по отдельным странам и континентам, как и распределение частоты новых случаев ВПС, было неоднородным. Анализ базы данных Global Burden of Disease 2017 [116] и данных, представленных на рисунке 1С, приводит к следующим выводам в части смертности от ВПС:

1) в 2017 году наиболее высокие значения стандартизированного по возрасту показателя смертности от ВПС зарегистрированы в развивающихся странах Африки и Азии; например, в Судане и Афганистане смертность составляла 18,3 и 17,0 на 100 000 населения;

2) в 2017 году наиболее низкие значения стандартизированного по возрасту смертности зарегистрированы в развитых странах Европы и Северной Америки (ниже 1,0 на 100 000 населения), причем, вся первая десятка стран с самыми низкими показателями смертности находилась в Европе;

3) вся территория Российской Федерации представляется монотонной при значении стандартизованного по возрасту показателя смертности в диапазоне 1,01–2,00 на 100 000 населения.

Анализ базы данных Global Burden of Disease 2017 и данных, представленных на рисунке 1D, приводит к следующим выводам в части динамики стандартизованного по возрасту показателя смертности от ВПС (СГД%):

1) в период с 1990 по 2017 гг. в 27 странах зарегистрировано увеличение, в 158 странах - уменьшение показателя смертности от ВПС, а в 10 странах этот показатель не изменился;

2) наибольшее увеличение значение показателя смертности зарегистрировано в развивающихся странах; например, в Доминиканской Республике и Пакистане значение показателя СГД% составляло 2,87 (95%ДИ: 2,54; 3,20) и 2,47 (95%ДИ: 2,24; 2,70);

3) снижение показателя смертности от ВПС зарегистрировано в развитых странах; наибольшее снижение СГД% зарегистрировано в Сербии -8,06 (95%ДИ: -8,77; -7,34);

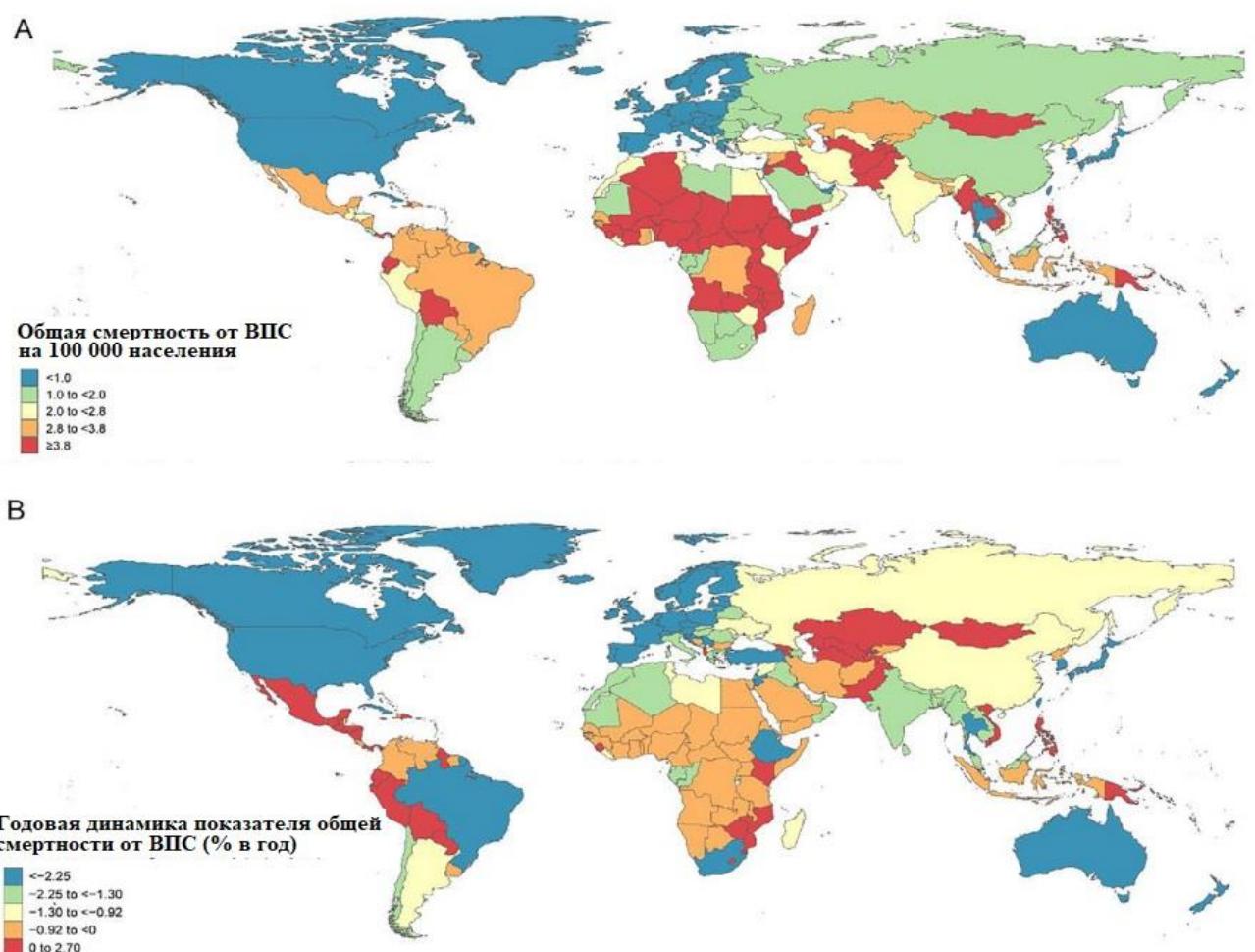
4) вся территория Российской Федерации представляется монотонной при значении показателя СГД% в диапазоне от -3,9 до -2,0.

На рисунке 2 представлено распределение по странам и континентам значения показателя смертности от ВПС во всех возрастных группах в 2019 году и динамика этого показателя в 1990–2019 гг. по данным Global Burden of Disease 2019 [117].

В целом, значение показателя смертности от ВПС во всех возрастных группах в 2019 году составляло 2,8 на 100 000 населения (95%ДИ: 2,29; 3,38) и с 1990 по 2019 год снизилось на 1,3% (95%ДИ: -1,38; -1,21) [122].

Сравнение данных, представленных на рисунках 1 и 2, позволяют распространить выводы, сделанные для стандартизированной по возрасту смертности от ВПС на показатель смертности от ВПС во всех возрастных группах.

Наличие положительной корреляции между количеством новых случаев ВПС и смертностью от ВПС не вызывает удивления. Обычно, в странах с большой частотой новых случаев ВПС больше и смертность. Необходимо отметить, что эта зависимость - очевидная в 1990 году для развивающихся стран - более не регистрируется с 2017 года. Для развитых стран: смертность от ВПС низка при остающихся на среднем уровне значениях частоты новых случаев ВПС [171], что, без сомнения, характеризует достигнутые успехи здравоохранения.



А. Смертность от ВПС во всех возрастных группах в 2019 г. В. Динамика смертности от ВПС во всех возрастных группах в 1990–2019 гг.

Рисунок 2 – Смертность от ВПС в различных регионах Земного шара по состоянию на 2019 год [122]

Таким образом, как распределение частоты новых случаев ВПС, так и динамика этой частоты в анализированном временном диапазоне 1990–2017 годы по странам и континентам представляются весьма гетерогенными. Очевидна связь этих показателей с понятиями «развивающаяся страна» и «развитая страна», что, видимо, объясняется комплексом социо-демографических характеристик, включающих в себя и уровень развития здравоохранения. Российская Федерация в терминах международной отчетности представляется гомогенной территорией с достаточно низкой частотой новых случаев ВПС (10,1–15,0 на 1000 населения, 2017 г.). Отмечается тенденция к уменьшению частоты новых случаев ВПС (до 0,9% в год) в 1990 – 2017 годах, невысокий уровень смертности от ВПС как при расчете смертности для всех возрастов (1,0 - 1,9 на 100 000 населения, 1990 г.), так и при стандартизации по возрасту (1,01-2,00 на 100 000 населения, 2017 г.). А также отмечается, уменьшение показателя смертности от ВПС при расчете для всех возрастов (от 1,3 до <0,9% в год с 1990 по 2019 гг.) и явное уменьшение стандартизованного показателя смертности по возрасту (от 3,9 до 2,0% в год, 1990–2017).

## **1.2. Известная этиология и факторы риска формирования ВПС**

Все известные в настоящее время причины формирования ВПС у ребенка и их относительный вклад в распространенность ВПС в популяции представлены на рисунке 3. Наиболее часто (в ~56% случаев) причина формирования ВПС у ребенка остается неизвестной. Из известных причин, наиболее часто ВПС входит в структуру патологии, обусловленной нарушением числа хромосом (анеуплоиды ~ 13%), вариацией числа копий гена у потомков (~10%), влиянием окружающей среды (~10%). Известные в настоящее время доминантные гены, ассоциированные с формированием ВПС, ответственны лишь за ~5,7% количества ВПС в популяции.

В целом, генетические нарушения, включая и значительно реже регистрируемые виды аномалий (генетически обусловленные аномалии ворсинок, мутации точечных генов и пр.) ответственны за ~ 34% ВПС. Учитывая то, что

вероятность подтверждения рабочих гипотез об обусловленности ВПС генетическими нарушениями (эпигенетика, сложные взаимовлияния на уровне генов, полигенная наследственность) в группе неизвестных в настоящее время причин, достаточно велика, роль генетических факторов, которые возможно, окажутся решающими.

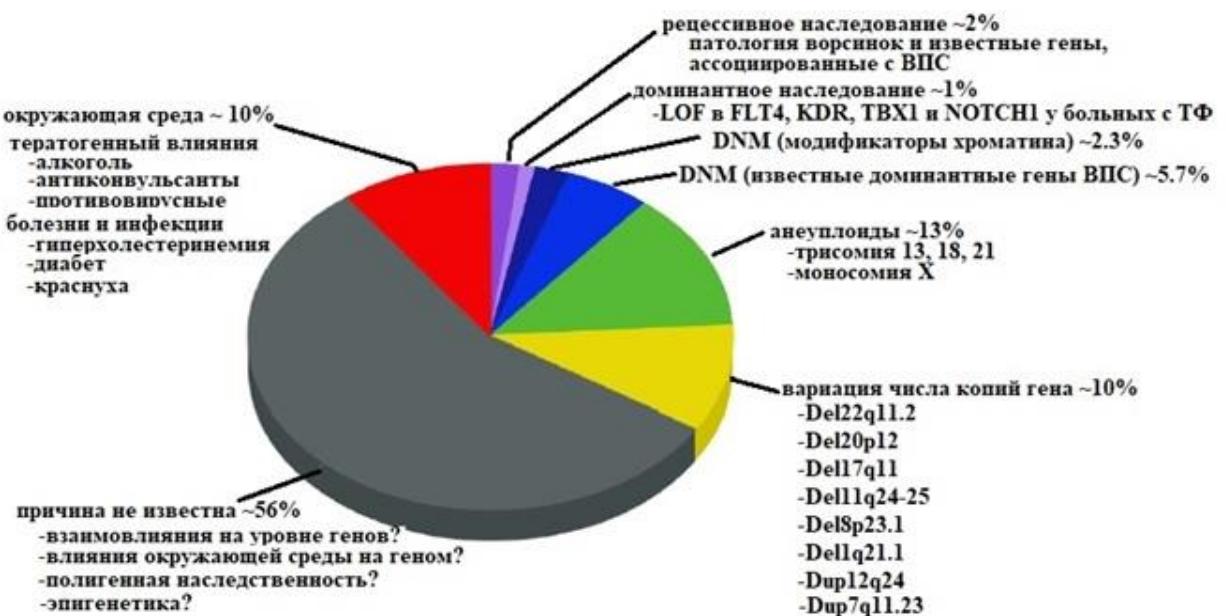


Рисунок 3 – Причины формирования ВПС и их относительный вклад в общую частоту ВПС в популяции [151]

Все известные амбиентные факторы риска формирования ВПС у ребенка могут быть классифицированы на модифицируемые и не модифицируемые [162]. К модифицируемым, в частности, относятся: исключение токсических веществ из окружающей среды, прием беременной женщиной некоторых медикаментов и пр. К не модифицируемым факторам риска относятся, например, генетические и метаболические заболевания женщины.

Отягощенный акушерский анамнез, патологическое течение беременности и неблагоприятные влияния на беременную существенным образом определяют вероятность формирования ВПС у плода [133, 166].

К модифицируемым факторам, ассоциированным с высоким риском формирования ВПС относятся, в частности, дефицит фолиевой кислоты в пище

женщины в пре- и периконцепционном периодах [17, 36], а также дефицит витамина D [60, 133], курение [142, 166] и употребление алкоголя беременной женщиной [89, 160].

Наиболее высокий риск при курении был установлен для развития септальных дефектов. Была установлена положительная ассоциация между количеством выкуренных матерью сигарет в день и риском ВПС у потомков [136, 142]. Согласно результатам другого систематического обзора с мета-анализом, риск формирования врожденных пороков сердца при курении матери во время беременности возрастает приблизительно на 10%. Наиболее часто при этом встречаются септальные пороки, особенно - межпредсердные дефекты [132]. В исследовании, проведенном во Франции, было установлено, что у матерей, выкуривавших более 20 сигарет в день, был высокий риск рождения детей со СЛА, КА, ДМЖП [158].

Частота нарушений эмбрионального развития при воздействии алкоголя на организм беременной женщины ранжирует в широком диапазоне. По данным различных авторов, показатель алкогольной эмбриопатии составляет от 1 случая на 200 до 1 случая на 2400 новорожденных [13, 49]. Систематический обзор по изучению распространенности ВПС при алкогольных фетопатиях приводит к выводу о том, что септальные пороки встречались в 33–100% случаев. У лиц с фетальным алкогольным синдромом отношение шансов развития ВПС повышался до 18,0 [89]. При выраженному алкоголизме риски развития ВПС у плода увеличивались в 3,76 раз [160].

Неконтролируемый сахарный диабет у беременной – один из доказанных неблагоприятных факторов [78], увеличивающих вероятность формирования ВПС у плода в 3–5 раз вследствие высокого уровня обладающей тератогенным эффектом глюкозы в плазме плода [105]. Известно, что высокий уровень глюкозы у матери, регистрируемый до 7 недели беременности, является причиной ТМС, ДМПП, СГЛОС [100, 146, 156].

Контакт беременной женщины с пестицидами, прием противосудорожных препаратов, талидомида, индометацина увеличивает вероятность формирования

ВПС [111, 156]. Есть свидетельства увеличения вероятности формирования ВПС после приема беременной антидепрессантов из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина [91].

В исследовании Медведевой С.В. (2016), в группе матерей, родивших детей с ВПС, основными факторами риска служили предшествующие выкидыши и аборты (21,5%), бесплодие с соответствующим лечением (4%), злоупотребление алкоголем и курением во время беременности (5,7% и 20,8% соответственно), мертворождения в анамнезе (1,8%), соматическая патология, в первую очередь, анемия (48,8%), патология мочевыделительной системы (27,7%), кардиоваскулярная патология (17,4%), заболевания щитовидной железы, ожирение, сахарный диабет (14,5%), патология органов пищеварения (7,1%), дыхательной системы (5,1%). К патологии беременных, способной оказать влияние на развитие ВПС, были отнесены хроническая фетоплацентарная недостаточность (38%), токсикоз (22,2%), угроза прерывания беременности (32,6%) [27].

Наличие внутриутробной инфекции многие исследователи считают одной из основных причин формирования ВПС [57, 87]. Подтверждением этих данных служат результаты исследования Котлуковой Н.П., демонстрировавшие, что у более 97% новорожденных, имеющих врожденную кардиоваскулярную патологию, была установлена смешенная вирусная инфекция, тогда как у здоровых новорожденных она была обнаружена лишь в 27,0% случаев [48]. Установлена причинно-следственная связь между развитием ВПС и наличием врожденной цитомегаловирусной инфекции [24, 35, 57] и краснухи [46, 58]. Систематический обзор с мета-анализом, проведенный на 29 542 новорожденных детях (33 исследования) с врожденными аномалиями, показал, что вирусная инфекция, перенесенная матерями в первом триместре беременности, повышает риск нехромосомных врожденных пороков развития. Относительный шанс развития врожденных пороков сердца, в целом, составил 1,56 (95%ДИ: 1,13; 2,14), СА – 2,59 (95% ДИ: 1,21; 5,54), ДМЖП – 1,59 (95%ДИ: 1,24; 2,14) [140]. В исследовании Осьмирко Т.В. установлено, что относительный риск развития ВПС

при наличии TORCH-синдрома (токсоплазмоз в сочетании с другими инфекциями, такими как микоплазмоз, хламидиоз, листериоз, краснуха, цитомегаловирусная инфекция, герпес) у новорожденных детей составляет 2,91 (95% ДИ: 0,64; 2,26). При этом общая частота выявления лабораторно подтвержденных случаев TORCH-инфекций среди новорожденных с клиническими проявлениями, характерными для внутриутробной инфекции, составила 18,9% [22].

Увеличивают вероятность формирования ВПС и воздействие проникающей радиации [19, 45], производственные вредности [42].

Вопрос о влиянии ионизирующего излучения и токсических веществ окружающей среды на вероятность формирования ВПС у плода до сих пор остается не до конца изученным, что связано с трудностями установления порогового воздействия и дозовой зависимости [128].

В основе наследственных нарушений у лиц, подвергшихся радиационному воздействию, лежат хромосомные, геномные и доминантные генные мутации как в соматических, так и в половых клетках. Мутационные изменения в соматических клетках вызывают дестабилизацию генома, снижение функциональных и репаративных возможностей ДНК, иммунологической резистентности организма. Развитие пороков развития вызваны генетическими изменениями в половых клетках. Исследования, проведенные на выборках, включающих потомков первого поколения ликвидаторов Чернобыльской аварии, показали высокую распространенность среди них врожденных аномалий и пороков развития – в 2,5 раз выше, чем в российской популяции в целом. Среди населения, проживающего на радиационно-загрязненных территориях, этот показатель превышал общероссийский в 2,8 раз. У 46,1% детей ликвидаторов аварии с выявленными хромосомными aberrациями были установлены аномалии развития, включая ВПС [19, 45].

Выявлена связь загрязнения воздуха и возрастаания вероятности формирования ВПС у плода [41], в частности - формирования ДМЖП, ДМПП и открытого артериального протока (ОАП) [66, 68, 69, 70, 75, 143, 165].

Промышленные выбросы в атмосферный воздух вследствие работы промышленных предприятий химической и нефтехимической отраслей также отражаются на увеличении показателей распространенности ВПС среди населения, проживающего на загрязненных территориях. Так, в исследовании, проведенном в промышленных районах Республики Татарстан, установлена прямая корреляционная связь между ростом заболеваемости ВПС и суммарным выбросом токсических веществ промышленного характера, описанная уравнением регрессии:  $ВПС = 0,469 + 0,003 \times СВ$  [41]. Связь токсических промышленных выбросов на частоту формирования ВПС можно объяснить мутагенезом половых клеток родителей или соматических клеток их потомков, расстройством митотических процессов, повреждением энергетических процессов и клеточных мембран в организме плода, что в итоге приводит к нарушениям развития сердца на различных этапах формирования органа [26].

В таблице 1 представлен перечень некоторых известных неблагоприятных влияний внешней среды, виды ассоциированных с ними ВПС и риск их формирования. Как видно из представленных в таблице 1 данных, спектр ВПС довольно широк, а наибольшая вероятность формирования ВПС зарегистрирована при наличии у женщины во время беременности краснухи, фенилкетонурии, при приеме талидомида и ретиноевой кислоты. Вместе с тем, для значительного количества внешних факторов связь с формированием ВПС у плода установлена, но риски не определены.

Таблица 1 – Некоторые факторы окружающей среды, ассоциированные с формированием ВПС (по Blue GM et al., 2012 [91]) [102, 139, 156]

Фактор	Ассоциированный ВПС	Риск формирования ВПС
Сахарный диабет у матери	ДМЖП, ДМПП, ТМС, ОАВК, ТАДЛВ, КА, ТФ	5%
Краснуха у беременной	ОАП, ДМЖП, ДМПП, СА, ТФ	30–60%

## Продолжение таблицы 1

Фенилкетонурия у матери	ТФ, ДМЖП, ОАП,	15–50%
Лихорадка беременной	СЛА, левосторонние и правосторонние обструкции, АТК, ДМЖП	?
Талидомид	ТФ, ДМПП, ДМЖП, ОАС	До 30%
Ретиноевая кислота (ретинол)	ОАС, ТФ, ПДА, ДОМСПЖ	25%
Антиконвульсанты	Любой ВПС	?
Литий	АЭ, АТК	?
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина	ДМЖП, ДМПП, ТФ	?
Алкоголь	ДМЖП, ДМПП, ТФ	?
Марихуана	ДМЖП, АЭ	?

Примечание: АЛА – атрезия легочной артерии; АТК – атрезия трикуспидального клапана; АЭ – аномалия Эбштейна; ДМЖП- дефект межжелудочковой перегородки; ДМПП - дефект межпредсердной перегородки; ДОМСПЖ – двойное отхождение магистральных сосудов от правого желудочка; КА – коарктация аорты; ОАВК – общий атриовентрикулярный канал; ТАДЛВ - тотальный аномальный дренаж легочных вен; ТМС – транспозиция магистральных сосудов; ТФ – Тетрада Фалло; ОАП- открытый артериальный проток; ОАС – общий артериальный ствол; ПДА - прерывистая дуга аорты; СА – стеноз аорты; СЛА – стеноз легочной артерии.

### 1.3 Социально-демографические факторы риска формирования ВПС

Анализируя результаты оценки неоднородности распределения частоты ВПС по странам и континентам и динамики изменения этой частоты, невозможно избежать оценки влияния социальных и демографических факторов [148]. Различие спектра этих факторов могут обуславливать различие распространенности ВПС в странах и регионах на уровне популяций.

В настоящее время считается, что абсолютное большинство ВПС относятся к мультифакториальной патологии, определяемой сочетанным воздействием наследственных факторов [76, 113, 141] и факторов окружающей среды [28].

Как известно, все гипотетические факторы риска развития ВПС у детей можно условно разделить на три группы: социально - гигиенические, медико-биологические и внешнесредовые факторы [9]. Комплекс социальных факторов, используемых для оценки риска формирования ВПС, непостоянен. В его состав обычно входят: возраст матери на момент родов старше 35 лет, рождение детей вне брака, наличие более четырех беременностей в анамнезе, уровень доходов в семье, характер питания матери, уровень образования матери и отца, количество беременностей, наличие заболеваний у беременной и пр. [29, 50, 51, 97, 140, 145, 147, 170].

В широком диапазоне варьирует вес каждого из факторов. Например, в исследовании Сафиуллиной А.Р., Яковлевой Л.В. (2012) показано, что диагностический коэффициент развития врожденных септальных пороков сердца в отношении признака «неполная семья» оказался максимальным – 9 баллов при пороговом значении 2 и более баллов; признак «более четырех беременностей» – 5 баллов; признака «высшее образование матери и отца» имел отрицательное значение (-3 и -5 баллов соответственно) [44].

Традиционные интерпретации выявленных ассоциаций социальных факторов с вероятностью формирования ВПС у ребенка учитывают связь специальности родителей с наличием среднего образования и образования ниже среднего в части более высокой вероятности вредоносных влияний профессиональных факторов (контакт с горюче-смазочными материалами, дезинфицирующими растворами, строительными материалами, медицинскими субстанциями, тяжелыми металлами и т.д.) [67, 82, 89, 94, 103, 128]. Кроме того, считается, что, как правило, родители с высшим образованием более тщательно контролируют свое здоровье, тщательнее планируют беременность и имеют лучший контакт с гинекологом, ведущим наблюдение за беременностью. Определенную роль в увеличении риска развития врожденных аномалий может

играть и более часто встречающаяся алкогольная, никотиновая или наркотическая зависимость у беременных с низким уровнем образования [130, 158, 132, 136, 142, 160]. При этом не было обнаружено неблагоприятного влияния жилищно-бытовых условий проживания семьи на увеличение риска врожденных септальных пороков сердца [44].

Более детальные исследования выявили целесообразность включения в комплекс факторов риска: повышенную урбанизацию территорий, возраст матери моложе 25 лет, первую по счету беременность и отсутствие постоянной работы [47].

Низкий образовательный уровень матери, возраст беременной старше 35 лет, старший возраст отца к моменту зачатия, всевозможные варианты «неправильного образа жизни» матери, как правило, входят в комплекс факторов риска, существенно увеличивая вероятность формирования ВПС у ребенка [161, 172].

Характер питания матери, в значительной степени определяемый социально-экономическим уровнем жизни семьи/региона также часто включают в комплекс факторов риска формирования ВПС у ребенка. Ожирение матери, нерациональное питание во время беременности с недостаточным потреблением фолиевой кислоты, витаминов группы В и железа, белка, ведущим к развитию анемии, признаны факторами риска формирования ВПС у детей [93, 98, 144, 150, 159].

Эпидемиологическое исследование распространенности пороков развития в регионе Китая, характеризующемся дефицитом цинка и повышенным содержанием меди в продуктах питания, выявило у местного населения большую частоту пороков сердца, чем в областях с нормальным содержанием этих микроэлементов [94]. В китайской провинции Shanxi, где население традиционно мало употребляет в пищу продуктов, содержащих белки, ретинол, рибофлавин, витамин Е, селен (зеленых овощей, фруктов, мяса: в среднем, на 9–77% ниже рекомендуемых норм), отмечаются очень высокая частота рождения детей с ВПС. Среднее значение содержания фолиевой кислоты в сыворотке крови женщин,

родивших детей с ВПС, составляло 9,6 нмоль/л, что было значительно ниже уровня этого витамина в крови женщин, имеющих здоровых детей (14,03 нмоль/л) [93].

Попытки стандартизации комплекса факторов оценки национальных социально-демографических рисков формирования ВПР привели в 2015 году к разработке социо-демографического индекса - SDI [119, 121], приобретающего в последние годы все большее распространение. Его внедрение в практику, по сути, попытка замены понятий «развивающиеся страны/регионы», «развитые страны/регионы», неоднозначно трактовавшихся в терминах различных организаций, использующих такую классификацию.

В основу расчета индекса SDI положен принцип, предложенный в 2010 году для индекса развития человека HDI (Human Development Index) [127], основы применения которого были разработаны ранее [126].

SDI как индикатор уровня социо-демографического развития представляет собой среднее геометрическое значение трех показателей: доход на душу населения, среднее количество лет пребывания в учебных заведениях для индивида старше 15 лет и коэффициент рождаемости при равной значимости этих факторов [118]. Диапазон вариации SDI – от 0 до 1, чем выше значение индекса, тем выше социо-демографический статус. Значение индекса SDI определяет принадлежность страны или региона к одному из 5 классов: высокий уровень SDI ( $\geq 0,8$ ), высокий средний уровень SDI ( $< 0,8$  до  $\geq 0,6$ ), средний уровень SDI ( $< 0,6$  до  $\geq 0,4$ ), низкий средний уровень SDI ( $< 0,4$  до  $\geq 0,2$ ), низкий уровень SDI ( $< 0,2$ ) [116].

На рисунке 4. представлена карта распределения значения SDI по странам/регионам мира по данным The Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME, Seattle, WA, USA) по состоянию на 2017 год.

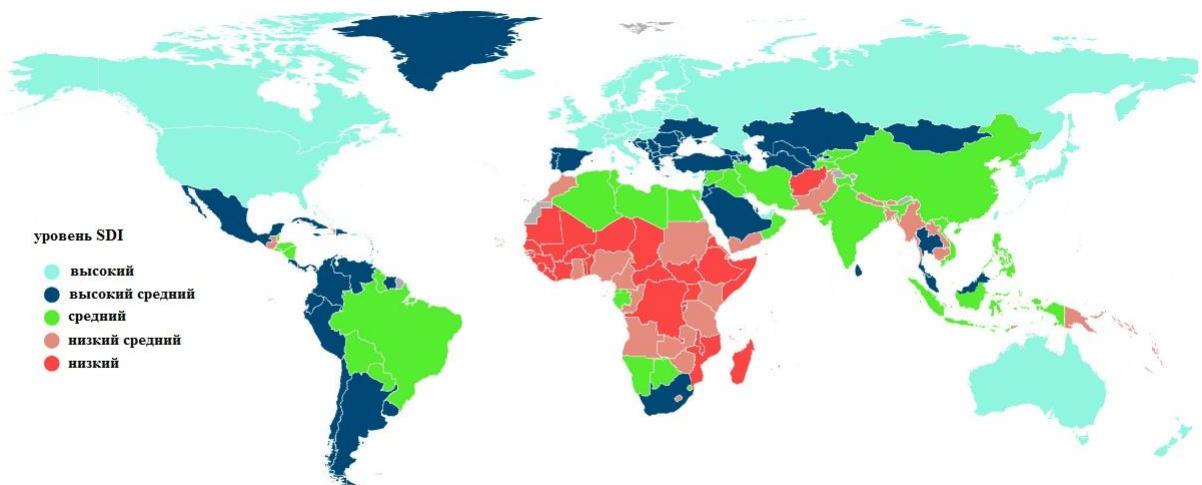
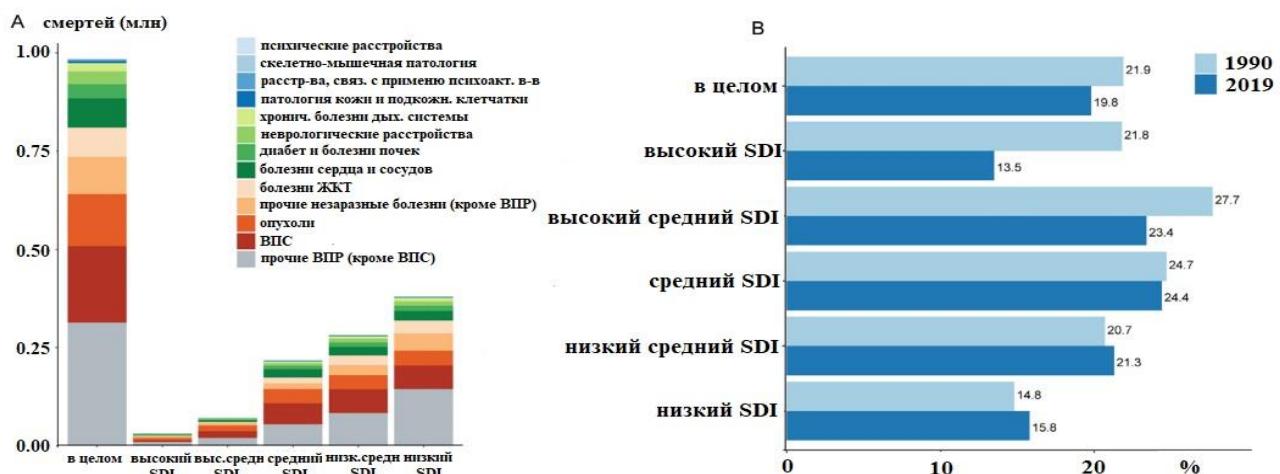


Рисунок 4 – Распределение значения SDI по странам/регионам мира (The Institute for Health Metrics and Evaluation, <https://www.healthdata.org>)

Как видно на рисунке 4, вся территория Российской Федерации представляется монотонной и относится к классу «высокий уровень SDI».

Социо-демографический индекс SDI оказался весьма тесно связанным со смертностью от ВПС в различных популяциях (рисунок 5).



А. Количество случаев смерти от незаразных болезней в 2019 году. В. Динамика доли смертности от ВПС в общей смертности от незаразных болезней в возрастной группе до 20 лет в 1990 и 2019 годах [122].

Рисунок 5 – ВПС - ведущая причина смерти в структуре смертности от незаразных болезней в возрастной группе до 20 лет

Как видно на диаграммах, представленных на рисунке 5, ВПР являются основной причиной смерти в возрастной группе до 20 лет, причем доля ВПС в смертности велика. Всего в 2019 году в анализированной популяции количество смертей от незаразных болезней в возрастной группе моложе 20 лет составило 985 000 (95%ДИ: 837; 1171) (см. рисунок 5А). Из них, доля ВПР, включая ВПС, составила чуть более 50% (509000 [95%ДИ: 406000; 656000]). ВПС являются основным видом ВПР, приводящих к смерти (195 000 [95%ДИ: 156000; 241 000]).

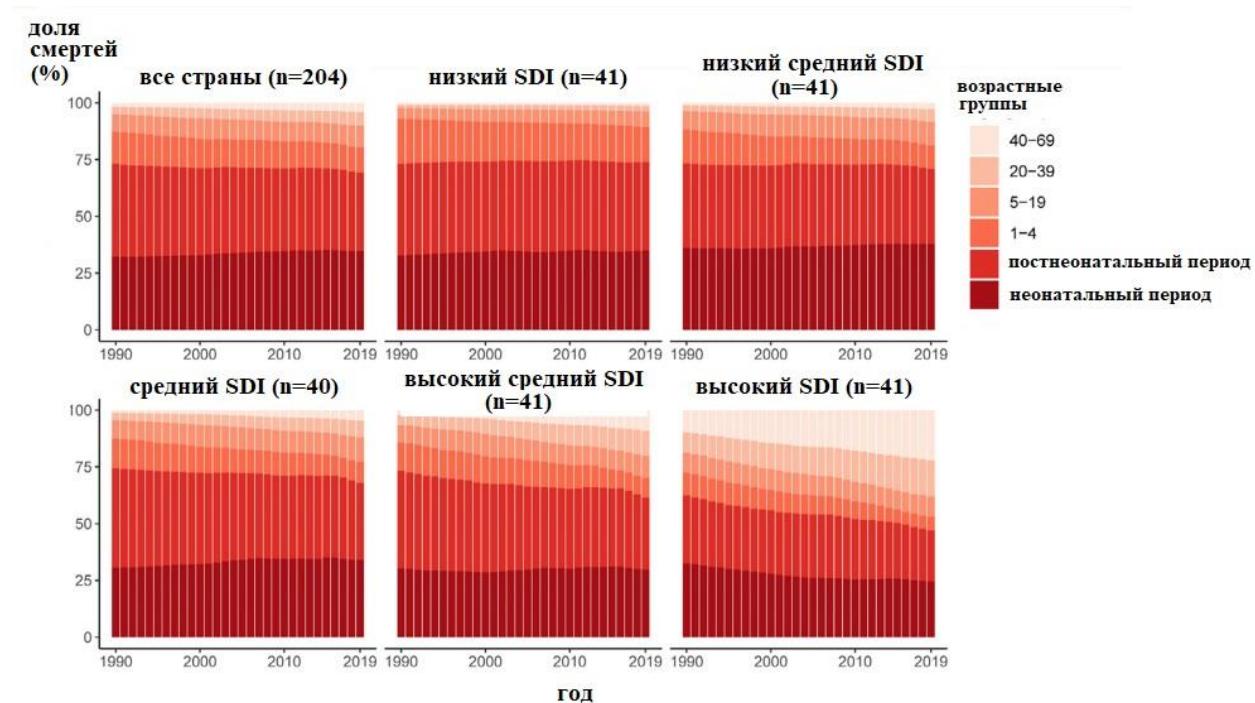
В целом, в 1990–2019 годах в возрастной группе до 20 лет доля смертей, ассоциированных с ВПС, в классе смертей, обусловленных незаразными болезнями, снизилась с 21,9 до 19,8% с наибольшим снижением в странах/регионах с высоким значением SDI (рисунок 5В). Это снижение было менее выраженным в странах/регионах с высоким средним и средним значениями SDI. За этот же период в странах/регионах с низким средним и низким SDI доля смертей от ВПС в классе смертей, обусловленных незаразными болезнями, даже несколько возросла.

В 1990–2019 годах в 209 странах с высоким SDI смертность от ВПС ежегодно снижалась на 2,41% (95%ДИ: -2,55; -2,67), в странах с низким SDI - на 0,62% (95% ДИ: -0,82; -0,42). Наибольшее уменьшение смертности от ВПС за эти 30 лет зарегистрировано в странах с очень высоким значением SDI - в Южной Корее (на 4,0% [95%ДИ: -4,8; -3,1]) и в США (на 2,3% [95%ДИ: -2,5; -2,0]), а также во многих странах со средним значением SDI - в Бразилии (на 2,7% [95%ДИ: -3,1; -2,4]), в Южной Африке (на 2,5% [95%ДИ: -3,2; -1,8]) [122].

Интересно проследить динамику возрастных изменений частоты смерти, ассоциированной с ВПС в последние годы, поскольку она косвенно отражает успехи здравоохранения. На рисунке 6 представлена динамика возрастного распределения смертей от ВПС в 1990–2019 годах в странах с разным значением SDI. Данные, представленные на диаграммах, свидетельствуют о том, что количество смертей уменьшилось в детстве (<20 лет) и увеличилось у взрослых (>20 лет), и эта тенденция более выражена в странах со средним, высоким среднем и высоким уровнями SDI. Наибольшее количество смертей традиционно

регистрируется в неонатальном и постнеонатальном периодах на всем анализированном периоде и во всех странах, кроме стран с высоким уровнем SDI. В странах с низким значением SDI до 90% смертей приходится на детей в возрасте до 5 лет [122].

Представленные на рисунке 6 данные свидетельствуют также о плохой управляемости доли смертей от ВПС в неонатальном и постнеонатальном периоде: эта доля практически постоянна (~25% и ~50%, соответственно) на всем анализированной периоде и во всех странах, кроме стран с высоким среднем и высоким SDI, в которых снижение доли смертей происходит, в основном, за счет постнеонатального периода.



Неонатальный период - <30 дней после рождения, постнеонатальный период - от 30 дней до 1 года после рождения [122].

Рисунок 6 – Возрастная динамика доли смертей от ВПС в 1990–2019 гг. в странах с разным значением SDI

Интерес представляет и связь социо-демографического статуса страны/региона проживания семьи и вероятности формирования ВПС у ребенка.

В базе данных Global Burden of Disease Collaborative Network [116] все ВПС разделены по степени тяжести на следующие классы: 1 - единственный желудочек (ЕЖ), ЕЖ и патология выходного тракта; 2 - тяжелые ВПС кроме ЕЖ, ЕЖ и патологии выходного тракта; 3 - критические деформации крупных сосудов, клапанов и ОАП; 4 - ДМЖП и ДМПП; 5 - прочие ВПС.

В целом, с 1990 по 2017 год частота новых случаев ВПС снизилась в странах со всеми уровнями показателя SDI, кроме стран с высоким SDI. В этих странах частота увеличилась с 12,4 до 12,6 на 1000 населения ( $\text{СГД\%}=0,03$ , 95%ДИ: 0,01; 0,04) [171]. Однако, динамика частоты весьма отличается для разных подтипов ВПС и разных уровней SDI.

В таблице 2 представлена динамика в 1990–2017 годах относительной частоты новых случаев каждого из подтипов ВПС в терминах этой классификации в странах с разным уровнем SDI.

Из представленных в таблице 2 данных следует, что увеличение частоты новых случаев в странах с высоким уровнем SDI произошло, в основном, за счет подтипа септальных дефектов (ДМЖП, ДМПП) ( $\text{СГД\%}=0,14$ , 95%ДИ: 0,10; 0,18). Частота подтипа «ЕЖ, ЕЖ и патология выходного тракта» уменьшилась в странах с любым уровнем SDI, а частота подтипа «Прочие тяжелые ВПС кроме ЕЖ, ЕЖ и патологии выходного тракта» уменьшилась во всех странах, кроме стран с высоким средним уровнем SDI, где она осталась постоянной ( $\text{СГД\%}=0,08$ , 95%ДИ: -0,06; 0,22).

Таблица 2 – Динамика относительной частоты новых случаев различных видов ВПС в 1990–2017 годах в странах с разным уровнем SDI [171]

Вид ВПС в терминах GBD	Уровень SDI	Частота на 1000 населения		Среднегодовая динамика частоты новых случаев ВПС в % (95%ДИ)
		1990 год	2017 год	

## Продолжение таблицы 2

ЕЖ, ЕЖ и патология выходного тракта	Низкий	0,66	0,64	-0,27 (-0,51; -0,03)
	Низкий средний	0,69	0,67	-0,11 (-0,18; -0,04)
	Средний	1,14	1,14	-0,05 (-0,17; 0,07)
	Высокий средний	2,50	2,15	-0,60 (-0,66; -0,54)
	Высокий	3,48	3,18	-0,34 (-0,41; -0,26)
Прочие тяжелые ВПС кроме ЕЖ, ЕЖ и патология выходного тракта	Низкий	2,05	1,97	-0,14 (-0,17; -0,12)
	Низкий средний	1,51	1,45	0,08 (-0,06; 0,22)
	Средний	1,90	1,90	-0,10 (-0,17; -0,03)
	Высокий средний	4,56	4,53	-0,21 (-0,31; -0,12)
	Высокий	7,32	7,22	-0,24 (-0,34; -0,15)
Деформации крупных сосудов, клапанов и ОАП	Низкий	1,69	1,68	-0,08 (-0,13; -0,03)
	Низкий средний	2,27	2,29	-0,11 (-0,18; -0,04)
	Средний	3,48	3,43	-0,12 (-0,16; -0,07)
	Высокий средний	3,81	3,96	0,09 (0,05; 0,13)
	Высокий	4,74	5,01	0,23 (0,18; 0,27)
ДМЖП и ДМПП	Низкий	5,96	6,24	0,14 (0,10; 0,18)
	Низкий средний	5,65	5,51	-0,15 (-0,18; -0,11)
	Средний	5,09	4,85	-0,19 (-0,21; -0,17)
	Высокий средний	5,05	5,01	-0,04 (-0,06; -0,02)
	Высокий	5,57	5,55	-0,05 (-0,08; -0,02)
Прочие ВПС	Низкий	1,97	2,01	0,02 (0,01; 0,04)
	Низкий средний	1,93	1,89	-0,10 (-0,12; -0,08)
	Средний	2,21	2,16	-0,14 (-0,16; -0,12)
	Высокий средний	3,04	2,99	-0,14 (-0,19; -0,10)
	Высокий	4,04	4,01	-0,10 (-0,15; -0,05)

Примечание: ЕЖ – единственный желудочек; ДМЖП- дефект межжелудочковой перегородки; ДМПП - дефект межпредсердной перегородки; ОАП- открытый артериальный проток.

Таким образом, социо-демографический статус в регионе постоянного проживания семьи оказывает существенное влияние как на вероятность формирования ВПС у ребенка, так и на смертность, ассоцииированную с ВПС. Российская Федерация относится к странам с высоким уровнем SDI. Нет сомнения в том, что социо-демографический статус имеет признаки интегрального и должен учитываться при анализе распределения частоты ВПР и ВПС по регионам, однако, сам перечень факторов, входящих в комплекс социо-демографических весьма непостоянен. Предложенный в 2015 году показатель SDI достаточно адекватно описывает мультифакториальное управление социо-демографическими характеристиками вероятности формирования ВПС у ребенка и в значительной мере объясняет гетерогенность распределения частоты новых случаев ВПС в разных географических регионах, однако, не производит впечатления глобального индекса, объясняющего решающую долю дисперсии этой вероятности.

#### **1.4 Генетические основы формирования ВПС**

Известно, что генетическая предрасположенность к формированию ВПС у плода и ребенка ассоциирована либо с точечными генетическими изменениями, либо с комплексом генетических мутаций и хромосомными аномалиями.

Большинство ВПС являются изолированными ВПР, но 25–30% из них входят в состав известных генетически детерминированных заболеваний [99]. Однако, надо признать, что классические законы наследования не применимы для прогнозирования вероятности формирования ВПС [86, 90]. Причиной этого, по-видимому, является то, что соматические мутации сами по себе, как правило, не являются детерминантами ВПС, однако могут играть некую роль в формировании

деформации в сложном взаимодействии с другими генами или даже в комплексе с факторами внешней среды [65].

В таблице 3 представлены риски формирования различных типов ВПС у детей и родителей без ВПС и с ВПС.

Таблица 3 – Риск формирования различных видов ВПС у родителей с ВПС и без ВПС (по Blue G.M. et al., 2012 [91])

Вид ВПС	Относительный риск формирования у сиблингов детей с ВПС от родителей, не имеющих ВПС		Относительный риск формирования у детей родителей, имеющих ВПС	
	ВПС у 1 ребенка	ВПС>, чем у 1 ребенка	Есть ВПС у матери	Есть ВПС у отца
ДМЖП	3%	10%	9–10%	2–3%
ДМПП	2–3%	8%	6%	1–2%
ТФ	2–3%	8%	2–5%	1–2%
КА	2%	6%	4%	2–3%
СА	2%	6%	12–20%	5%
СЛА	2%	6%	6–7%	2%
СГЛОС	3%	10%	-	-
АЛА	3–4%	-	10–14%	1%
ОАС	1%	3%	-	-
ТМС	1–2%	5%	-	-
АЭ	1%	3%	6%	-
В целом	1–6%	3–10%	2–20%	1–5%

Примечание: АЛА – атрезия легочной артерии; АЭ – аномалия Эбштейна; ДМЖП- дефект межжелудочковой перегородки; ДМПП - дефект межпредсердной перегородки; КА – коарктация аорты; ТМС – транспозиция магистральных сосудов; ТФ – Тетрада Фалло; ОАС – общий артериальный ствол; СА – стеноз аорты; СГЛОС – синдром гипоплазии левых отделов сердца; СЛА – стеноз легочной артерии.

Анализируя данные, представленные в таблице 3, можно сделать вывод о том, что для большинства видов пороков сердца эмпирический риск иметь ВПС следующему ребенку в случае, когда родители ребенка с ВПС не имеют его, равен 1–6% [109]. В случае, когда ВПС есть более, чем у 1 ребенка этот риск повышается до 3–10%. Если же ВПС зарегистрирован у родителей, то риск иметь его у потомков существенно возрастает, причем, он больше (до 20%), если ВПС имеет женщина [164]. Причины этого не известны.

Риски формирования ВПС зависят также от вида порока. Как правило, для обструкции левых отделов сердца, включая СГЛОС, а также для СА и КА риски выше [101]. Известно, что до 20% родственников первой линии детей с обструктивными деформациями левых отделов сердца имеют невыявленные бессимптомные ВПС, в частности - двустворчатый аортальный клапан [137].

Связь ВПС с наличием хромосомных аномалий известна более 50 лет. Именно анеплойдия была первой объявленной наследственной детерминантой ВПС, определяющей до 9–18% всех случаев ВПС в популяции [173], и лишь затем была раскрыта роль мутаций *de novo* [96] и предложена общая модель выявления мутаций, ассоциированных с ВПС [92].

В таблице 4 представлены хромосомные аномалии, ассоциированные с различными видами ВПС.

Таблица 4 – Хромосомные аномалии, ассоциированные с ВПС ([102, 113, 139 по Blue G.M. et al., 2012 [91]])

Синдром	Хромосомная аномалия	Ассоциированные ВПС	Доля, имеющих ВПС
Down	Трисомия 21	ОАВК, ДМПП, ДМЖП, ТФ	40–50%
Edwards	Трисомия 18	ДМЖП, ДМПП, ДОМСПЖ, ТФ, КА, СГЛОС	90–100%
Patau	Трисомия 13	ДМЖП, ДМПП, ДОМСПЖ, СГЛОС, ТМС, ОАВК, ТАДЛВ, дистрофикардия, ОАП	80%

## Продолжение таблицы 4

Turner	Моносомия X	КА, СА, СГЛОС, ЧАДЛВ	25–35%
Klinefelter	47, XXY	ДМПП, ОАП, ПМК	50%
"кошачий глаз"	Тетрасомия 22р	ТАДЛВ, ЧАДЛВ	50%
Pallister-Killian	Тетрасомия 12р	ДМЖП, КА, ОАП, ДМПП, СА	25%
DiGeorge	Del22q11.2	ПДА, ОАС, ТФ, аномалии дуги аорты	75–85%
Williams	Del7q11.23	СЛА	50–80%

Примечание: АЛА – атрезия легочной артерии; АТК – атрезия трикуспидального клапана; АЭ – аномалия Эбштейна; ДМЖП- дефект межжелудочковой перегородки; ДМПП - дефект межпредсердной перегородки; ДОМСПЖ – двойное отхождение магистральных сосудов от правого желудочка; КА – коарктация аорты; ТАДЛВ - тотальный аномальный дренаж легочных вен; ТМС – транспозиция магистральных сосудов; ТФ – Тетрада Фалло; ОАП- открытый артериальный проток; ОАС – общий артериальный ствол; ОАВК – общий атриовентрикулярный канал; ПДА - прерывистая дуга аорты; ПМК - пролапс митрального клапана; СА – стеноз аорты; СГЛОС – синдром гипоплазии левых отделов сердца; СЛА – стеноз легочной артерии; ЧАДЛВ - частичный аномальный дренаж легочных вен.

Некоторые гены играют существенную роль в патогенезе ВПС, ассоциированных с хромосомными аномалиями. В случаях, когда доминантного гена в гетерозиготных аллелях с варианты геном оказывается недостаточно для получения фенотипа (гаплонедостаточность) возникают различные варианты деформаций. Так, например, происходит в случае гена TBX1 при синдроме DiGeorge [168]. Реципрокные транслокации могут также быть триггером механизмов, формирующих ВПС.

Существенное значение в формировании ВПС придается механизму вариации числа копий гена, ответственному за ~10% всех случаев ВПС (см. рисунок 3). Современные технологии позволили установить, что изменение числа копий гена у потомков вследствие дупликаций и делеций при делении клетки является достаточно частым явлением. Оно возникает из-за изменения расположения гена на хромосоме и не обязательно является причиной

возникновения патологического состояния. Однако, иногда из-за таких перестановок происходят изменения, приводящие к формированию ВПС [88, 95].

Вариация числа копий гена зарегистрированы при синдроме хромосомных аномалиях Wolf-Hirschhorn, Williams-Beuren, Kleefstra, Noonan, Adams-Oliver, Holt-Oram, Akkagile [112].

Перечень основных ответственных за морфогенез сердца генов, мутации которых ассоциированы с ВПС, представлен в таблице 5.

Таблица 5 – Гены сердечного морфогенеза, мутации которых ассоциированы с формированием ВПС

Гены-кандидаты	ВПС	Авторы
NKX25	ТФ, ОАП, ТМС, ДМПП, СГЛОС	McElhinney D.B. et al, 2003 [155] Elliott D.A. et al., 2003 [84] Ellesoe S.G. et al., 2016 [108]
MYH6	Семейная форма ДМПП	Ching Y.H. et al., 2005 [153]
GATA4	ДМПП, ДМЖП	Chen M.W. et al., 2009 [74] Butler T.L. et al., 2010 [110] Chen J. et al., 2016 [63]
TBX5	ДМЖП, ТФ, синдром Holt-Oram	Liu C.X. et al., 2009 [77] Baban A. et al., 2014 [129]
MYH7	АЭ, НМЛЖ	Postma A.V. et al., 2011[154]
HAND2	Семейная форма ДМЖП, СЛА, ДОМСПЖ, ТФ	Sun Y.M. et al., 2016 [61]
CASZ1	ДМЖП	Huang R.T. et al., 2016 [85]
MEF2C	ДМЖП, ОАП, ДОМСПЖ	Qiao X.H. et al., 2017 [149] Lu C.X. et al., 2018 [62]
NR2F2	ДОМСПЖ	Qiao X.H. et al., 2018 [64]
ANKRD1	ДМПП, ДМЖП	Yang Y. et al., 2019 [73]

Примечание: АЭ – аномалия Эбштейна; ДМЖП- дефект межжелудочковой перегородки; ДМПП - дефект межпредсердной перегородки; ДОМСПЖ – двойное отхождение магистральных сосудов от правого желудочка; ; ТМС – транспозиция магистральных сосудов; ТФ – Тетрада Фалло; ОАП- открытый артериальный проток; СГЛОС – синдром гипоплазии левых отделов сердца; СЛА – стеноз легочной артерии.

Гены, мутации которых наиболее часто становятся причиной формирования пороков сердца не входящих в структуру хромосомных болезней, представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Гены, ассоциированные с ВПС, не входящими в состав синдромов [65, 112]

Вид ВПС	Ген	Хромосома
ДМЖП, ДМПП, ТФ, СГЛОС	NKX2-5	5q35.1
ТФ, ДМЖП, ДОМСПЖ	NKX2-6	8p21.2
ДМЖП, ДМПП, ДОМСПЖ	NBX20	7p14.2
ДМЖП, ДМПП, ДОМСПЖ, ТФ	GATA4	8p23.1
ТФ	GATA5	20q13.33
Дефекты выходных трактов	GATA6	18q11.2
ТМС	PITX2	4q25
Семейная форма ДМПП	MYH6	14q11.2
ТФ	JAG1	20p12.2
СГЛОС	NOTCH2	1p12

Примечание: ДМЖП- дефект межжелудочковой перегородки; ДМПП - дефект межпредсердной перегородки; ДОМСПЖ – двойное отхождение магистральных сосудов от правого желудочка; ТМС – транспозиция магистральных сосудов; ТФ – Тетрада Фалло; СГЛОС – синдром гипоплазии левых отделов сердца.

В последнее время появляется все больше исследований, в которых описываются расовые и этнические различия в частоте и тяжести ВПС. Достаточно убедительно доказано, что частота новых случаев ВПС у африканских детей на 50% больше, чем у выходцев из Европы, а сами пороки, как правило, более тяжелы [106] и прогностически менее благоприятны [152, 163].

Причины этих различий не вполне ясны, но, вероятнее всего, в значительной степени определяются генетическими и социо-демографическими факторами.

Риск развития ВПС значительно возрастает при близнецовых монохорионических беременностях [83] и близкородственных браках [167]. При изучении наследственно-обусловленных заболеваний оказалось, что различия в показателях заболеваемости, клинической картины и исходов заболевания связаны с частотой аллелей генов, отвечающих за развитие болезни, в этнических группах [134]. Установлено, что мутации аллелей, выявляемые с частотой меньше двух процентов, являются, как правило, специфичными для отдельных этнических групп. Для населения этнических групп, проживающих в РФ также характерны значительные различия адаптационных реакций, физиологических и морфологических показателей [11, 33, 37]. В современных условиях в силу межнациональных браков наблюдается внедрение европеоидного компонента в генофонд этнических групп северных народов, что может изменять предрасположенность к различным классам заболеваний [25, 53].

Структура факторов риска основных социально-значимых заболеваний также имеет этнические различия. Так, якуты более предрасположены к артериальной гипертонии, а ее лечение является менее эффективным, чем у представителей русского этноса [23]. Глобализация привела к смене характера питания и образа жизни коренных народов Севера, что ведет к нарушениям устоявшихся метаболических процессов, дезадаптации и развитию заболеваний, связанных с нерациональным питанием, таким как ожирение, сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца [7, 14]. На состояние репродуктивной функции жителей Севера также оказывает влияние изменение образа жизни с традиционного кочевого на оседлый городской, что проявляется повышенным уровнем экстрагенитальной заболеваемости, осложнениями беременности, родов и заболеваниями новорожденных детей, в том числе ВПС [21].

Таким образом, на основании литературных данных можно заключить, что в Республике Саха (Якутия) есть как генетические, так и социо-демографические предпосылки неоднородности распределения частоты ВПС.

### **1.5 Распространенность и структура врожденных пороков сердца у жителей Крайнего Севера России**

Исследования распространенности ВПС у жителей Крайнего Севера России ограничены в числе. Вместе с тем, наличие вредных факторов внешней среды и социо-демографические показатели, включая рост количества генетически детерминированных заболеваний в этой зоне, предполагают большую частоту ВПС в популяции, особенно - в субпопуляциях коренных малочисленных народов Севера.

Северные территории Российской Федерации, особенно полярные и приполярные регионы, рассматриваются как наиболее сложные и некомфортные для постоянного проживания, что обусловлено неблагоприятным воздействием климатических факторов, характеризующихся низкими среднегодовыми температурами со значительными перепадами в течение суток (до 25°C), недостатком солнечного света, частыми циклонами, геомагнитными влияниями, дефицитом ультрафиолетового излучения [1, 38]. Климатогеографические особенности региона и неразвитость транспортной инфраструктуры способствуют относительной изоляции населения, что имеет следствием достаточно высокую частоту близкородственных браков и высокую распространенность наследственных болезней [39, 59].

Одним из таких регионов является Ямало-Ненецкий автономный округ, в котором помимо сложных климатогеографических условий, существенным неблагоприятным фактором является активная добыча нефти и газа, сопровождающаяся выбросом загрязняющих продуктов в окружающую среду [39]. Коренными жителями округа являются этнические ненцы и ханты, среди

которых зачастую, особенно среди групп, проживающих в отдаленных тундровых районах, часты близкородственные браки [8, 12].

При обследовании 214 детей возрастной группы 7–15 лет, постоянно проживающих в условиях тундры на Гыданском полуострове Ямало-Ненецкого автономного округа, практически у всех детей было диагностировано аномальное прикрепление сухожильных хорд. Пролапс митрального клапана встречался у почти 60% детей основной группы в сравнении с 34% в контрольной группе, в которую вошли дети, проживающие в Омской области ( $p < 0,005$ ). В основной группе также статистически значимо чаще встречался дефект межпредсердной перегородки (6,5% и 1,3% соответственно,  $p=0,006$ ). Такие ВПС, как аневризма межпредсердной перегородки, дефект межжелудочковой перегородки, стеноз клапана легочной артерии, дистракардия, встречались только у детей-ненцев [4]. В исследовании состояния здоровья населения села Антипаута Ямало-Ненецкого автономного округа, проведенном в 2015 г., установлено, что ВПР у детей подросткового возраста встречались с частотой 26,1 случаев на 1000 детей, что в 7 раз превышало показатель по округу в целом (3,1 на 1000 детей) [2]. Результаты поперечного исследования на сплошной выборке из детей в возрасте от 2 месяцев до 17 лет, родившихся и проживающих на таежных территориях Тофаларии, расположенной в Красноярском крае, показали, что доля ВПР в структуре всех заболеваний составила 4,3%, из них ВПС встречались в 24,2% случаев [40].

В Республике Саха (Якутия), в последние годы, отмечен рост антропогенного загрязнения атмосферного воздуха твердыми, жидкими и газообразными продуктами промышленного производства, в структуре которых превалируют твердые вещества, оксид углерода, оксид азота, диоксид серы и углеводороды. В промышленно развитых районах Республики Саха (Якутия) установлено статистически значимое нарастание количества ВПР и хромосомных нарушений [6].

## ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### 2.1 Общие положения и программа исследования

Диссертационное исследование проведено на базе ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем» в рамках НИР (номер госрегистрации 0120-128-07-99), в ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», ГАУ РС (Я) «Республиканская больница №1 - Национальный центр медицины».

Программа исследования представлена на рисунке 7.

База данных составлена на основании результатов анализа 1824 медицинских карт детей с диагностированным ВПС в 2001–2003 годах и в 2013–2015 годах.

Диагноз ВПС регистрировали согласно номенклатурным рубрикам Q20-Q28 «Врожденные аномалии системы кровообращения» XVII класса «Врожденные аномалии (пороки развития), деформации и хромосомные нарушения» Международной классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (10-й пересмотр) (МКБ 10). В качестве первичной документации использованы: стационарные журналы (форма №010у, приказ МЗ СССР №1030 от 04.10.1980.); статистические карты стационарного больного (форма №066/у-02, приказ МЗ РФ №413 от 30.12.2002.).

Все диагнозы были верифицированы, согласно действующим национальным рекомендациям Союза педиатров России и ассоциации детских кардиологов России [5].



Рисунок 7 – Программа исследования

Всем новорожденным проведено измерение стандартных антропометрических параметров: длина тела при рождении, масса тела при рождении.

Ультразвуковое исследование проводилось по действующим на момент исследования диагностическим протоколам: в период с 2001 по 2003 гг. - на аппарате Philips ATL HDI-3000, в период с 2013 по 2015 гг. - на аппарате Philips EPIQ-7.

## **2.2 Количество обследованных и принципы их группировки**

У новорожденных, родившихся живыми и находившихся на обследовании, лечении, а также на этапе выхаживания в профильных отделениях в периоде А было зарегистрировано 697 случаев и в периоде В - 1127 случаев ВПС.

По данным эхокардиографии (ЭхоКГ) и допплерографии (ДГ) размеры шунтов через межпредсердную перегородку (МПП) были сгруппированы следующим образом: 1 - малый шunt на МПП: сброс на МПП 0,1 см -0,35 см, 2 - средний шунт на МПП: сброс на МПП 0,36 см--0,55 см 3 - большой шунт на МПП: сброс на МПП 0,56 см -1,0 см. В соответствии с результатами проведенной эхокардиографии, данными клинического исследования (оценка степени сердечной недостаточности и объективного клинического осмотра), все ВПС новорожденных были разделены на две группы в зависимости от размеров сброса крови через МПП, размеров шунтирования крови через функционирующий открытый артериальный проток (ОАП) и вида ВПС (таблица 7).

В первую (1) группу включены новорожденные с персистирующими фетальными коммуникациями без признаков сердечной недостаточности (СН), без расширения полостей сердца и без гемодинамических нарушений (малый сброс на МПП без функционирующего ОАП или в сочетании с ОАП с малым сбросом крови). По особенностям гемодинамики эта группа может рассматриваться как группа условно здоровых детей, т.е., - контрольная группа. Вторая (2) группа была

представлена новорожденными с ВПС с признаками СН и функциональным классом (ФК) различной степени. Данная группа была разделена по степени тяжести СН и стадиям ФК на две подгруппы: 2А и 2Б. Подгруппу 2А составили новорожденные дети с ВПС, с отсутствием или минимальными проявлениями СН, т.е. с признаками СН 1 ст., ФК 1ст. В данную группу были включены пациенты со средним сбросом на МПП, без или в сочетании с функционирующим ОАП диаметром менее 0,2 см. Подгруппу 2Б составили новорожденные дети с ВПС и признаками СН 1–3 ст., ФК 2 ст. и более. В данную группу были включены: 1) средний сброс на МПП в сочетании с ОАП с диаметром 0,2 см и более, большой сброс на МПП (0,56 см -1,0 см) без или в сочетании с функционирующим ОАП любых размеров, ДМЖП любых размеров без или в сочетании с ОАП любых размеров; 2) сложные ВПС, без или в сочетании с функционирующим ОАП. У всех пациентов группы 2Б диагноз был верифицирован рентгеноконтрастными методами исследования.

К простым ВПС отнесены ДМПП и ДМЖП в сочетании с ОАП или без наличия него. К сложным ВПС были отнесены тетрада Фалло (ТФ), выраженный стеноз легочной артерии (СЛА), атрезия легочной артерии (АЛА), общий атриовентрикулярный канал (ОАВК), транспозиция магистральных сосудов (ТМС), тотальный аномальный дренаж легочных вен (ТАДЛВ), обструктивные заболевания аорты, аномалия Эбштейна (АЭ), атрезия триkuspidального клапана (АТК), синдром гипоплазии левых отделов сердца (СГЛОС), общий артериальный ствол (ОАС) и сочетанные сложные ВПС.

Как показано в таблице 7, численность контрольной группы (1) составила 55,5% (n=1013), численность обобщенной группы 2 - 44,4% (n=811). В группе 2 численность подгруппы ВПС без гемодинамических нарушений или с минимальными гемодинамическими нарушениями (2А) составила 10,1% (n=185), подгруппы ВПС с гемодинамическими нарушениями, с СН 1,2,3 ст. (2Б) - 34,3% (n=626).

Таблица 7 – Характеристика групп новорожденных, включенных в исследование, n=1824

Группа	Характеристика	Количество детей, n (%)
1	Малый сброс на МПП (диаметр 0,1–0,35 см) без функционирующего ОАП или в сочетании с ним, но диаметром <0,2 см.	1013 (56)
2А	Средний сброс на МПП (диаметр 0,36 см - 0,55 см), без или в сочетании с ОАП диаметром <0,2 см.	1850
2Б	1. Средний сброс на МПП в сочетании с функционирующим ОАП (диаметр 0,2 см и более). 2. Большой сброс на МПП (диаметр 0,56–1,0 см) без или в сочетании с ОАП любых размеров; ДМЖП любых размеров без или в сочетании с ОАП любых размеров. 3. Сложные ВПС, без или в сочетании с функционирующим ОАП любых размеров.	626 (34)

### 2.3 Порядок регистрации факторов риска формирования ВПС и этнической принадлежности

Для изучения факторов риска проведена регистрация семейного анамнеза, в частности - возраста родителей на момент рождения, срока гестации при рождении, наличие хронических заболеваний, вредных привычек, профессиональных вредностей у членов семьи.

Возрастной диапазон родителей новорожденных, включенных в исследование, составил: матерей – 15–47 лет, отцов- 17–57 лет. Диапазон сроков гестации на момент рождения составил 25–42 недели. Диапазон значений массы тела при рождении - 564 - 6500 г. Диапазон значений длины тела при рождении – 28–63 см.

В формализованной карте регистрировали следующие факторы риска формирования ВПС у ребенка:

1) факторы, отягощающие течение беременности: гестационная артериальная гипертензия (ГАГ) с протеинурией и без протеинурии, отеки беременной, преэклампсия, фетоплацентарная недостаточность (ФПН), анемия во время настоящей беременности, наличие многоплодной беременности, оперативные роды в исходе настоящей беременности;

2) состояние здоровья матери: заболевания щитовидной железы, заболевания почек, артериальная гипертензия (АГ), ожирение;

3) вредные факторы окружающей среды: инфекционного генеза (хронические гепатиты, перенесенные инфекционные заболевания во время беременности) и неинфекционного генеза (работа на вредном производстве), вредные привычки матери: курение до и во время беременности, злоупотребление алкоголем, прием медикаментов.

С целью оценки особенностей распределения ВПС в отдельных субпопуляциях регистрировали национальность и антропологический тип родителей и их принадлежности к коренному или пришлому населению.

Этническая принадлежность родителей определялась по самоидентификации с учетом места проживания (см. рисунок 8).

Этническую принадлежность ребенка определяли по этнической принадлежности родителей. Отдельно рассмотрены дети из семей, где мать и отец одного этноса, и дети из семей, где мать и отец из разных этносов.

Все дети были разделены на следующие группы: 0-этническая группа не указана; 1- «якуты/якуты» - оба родителя совпадают по этнической принадлежности;

2- «русские/руssкие» - оба родителя совпадают по этнической принадлежности; 3 «другие/другие» - родители принадлежат к другим совпадающим этносам (оба родителя - представители одного из этносов регионов Средней Азии, Кавказа а также представители других этносов: кумыки, поляки, немцы и другие; 4 - «КМНС/КМНС» - оба родителя принадлежат к коренным малочисленным народам Севера (КМНС); 5 - «якуты/руссские» - смешанные браки; 6- «якуты/КМНС» - смешанные браки; 7- «руссские/КМНС» - смешанные браки; 8 - «другие национальности/КМНС» - смешанные браки; 9 - «другие смешанные» смешанные браки: оба родителя - представители любых других разных этносов.

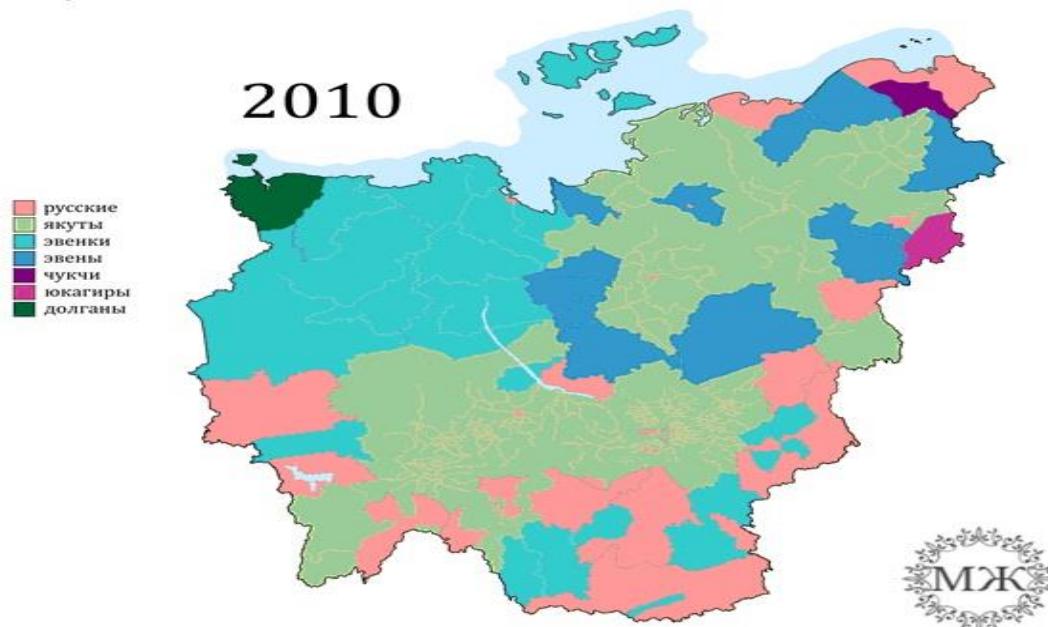


Рисунок 8 – Места преимущественного проживания отдельных этнических групп на территории Республики Саха (Якутия) по результатам переписи населения 2010 года [20, 30]

По антропологическому типу родителей выделены следующие группы детей:

- 1) европеоидный тип: русские, регион Кавказ, регион Средней Азии –(Таджикистан, Узбекистан); 2) монголоидный тип: якуты, КМНС, регион Средней Азии (казахи,

киргизы и другие); 3) смешанный антропологический тип: один из родителей являлся представителем европеоидного, другой - монголоидного типа.

К коренному населению отнесены: якуты и представители КМНС. К пришлому населению - русские, выходцы из регионов Кавказа, Средней Азии и из прочих мест.

По принадлежности к коренному и пришлому населению монголоидный тип был разделен на местный (коренной) монголоидный тип (якуты и представители КМНС) и пришлый монголоидный тип (выходцы из Средней Азии). Все европеоиды были отнесены к пришлым.

## 2.4 Социально-территориальное зонирование Республики Саха (Якутия)

С целью оценки распределения частоты ВПС в популяции Республики Саха (Якутия) кроме учета этнической принадлежности ребенка учитывали и место постоянного проживания семьи. При этом использован принцип социально-территориального зонирования Республики Саха (Якутия), разработанный ранее М.А. Тырылгиным (2008) [52] с некоторыми поправками по Анабарскому и Нюрбинскому районам, которые из зоны арктических и сельских районов нами были переквалифицированы в зону смешанных районов (см. рисунок 9, таблицу 8).

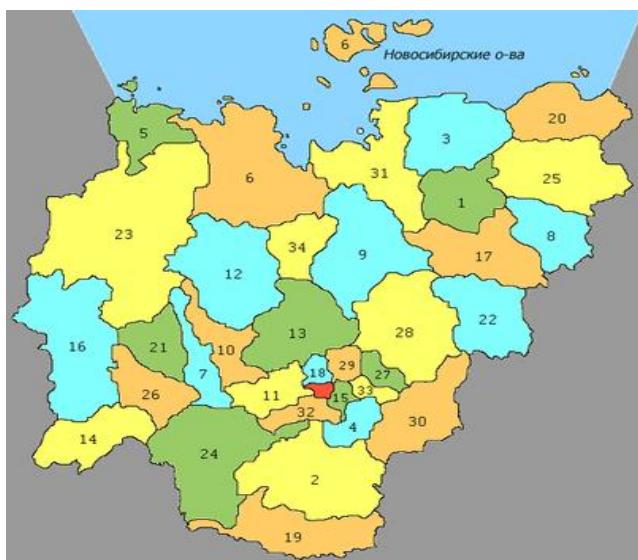


Рисунок 9 – Административно-территориальное устройство Республики Саха (Якутия) [3]

Таблица 8 – Социально-территориальное зонирование Республики Саха (Якутия)  
 (Тырылгин М.А., 2008 с изменениями [52])

Зона	Характеристика	Районы (номера: см. рисунок 9)
1 – Арктическая	Заполярные и приполярные районы с развитым оленеводством, охотничим и рыбным промыслами. Занимают до 45% площади республики. Удельный вес КМНС составляет ~24% населения республики, что значительно выше, чем в других зонах.	Абыйский (1) Аллаиховский (3) Булунский (6) Верхнеколымский (8) Верхоянский (9) Жиганский (12) Момский (17) Нижнеколымский (20) Оленекский (23) Среднеколымский (25) Усть-Янский (31) Эвено-Бытантайский (34)
2 – Промышленная	Группа районов с развитой горнодобывающей промышленностью. Доля городского населения 92,6%, доля пришлого населения - 92,4%.	Алданский (2) Ленский (14) Мирнинский (16) Нерюнгринский (19) Оймяконский (22)
3 – Сельскохозяйственная	Группа районов Центральной Якутии с развитым животноводством и зоной рискованного земледелия. Доля сельского населения - 87,7%,aborигенного - 94,8%.	Амгинский (4) Верхневилюйский (7) Вилуйский (10) Горный (11) Мегино-Кангаласский (15) Намский (18) Сунтарский (26) Таттинский (27) Усть-Алданский (29) Чурапчинский (23)

## Продолжение таблицы 8

4 – Смешанная	Районы, имеющие черты арктических и сельскохозяйственных с небольшой долей горнодобывающей промышленности. Доля городского населения - 49,4%, сельского - 50,6%,aborигенного - 53,7%, пришлого – 43,3%.	Анабарский (5) Кобяйский (12) Нюрбинский (21) Олекминский (24) Томпонский (28) Усть-Майский (30) Хангаласский (32)
5 - Якутск	В состав этой зоны входит город Якутск и городской округ - поселок Жатай, пригородные села. Население города составляет 311,9 тысяч человек.	Якутск Жатай

## 2.5 Оценка социально-экономических факторов

Источниками характеристик, описывающих социально-экономический статус семьи, являлась первичная медицинская документация.

Социально-экономический статус регионов оценивали по значению социо-демографического индекса SDI [119], рассчитываемого по аналогии с индексом развития человека HDI [127] (см. раздел 1.3).

Поскольку в доступных источниках не было обнаружено значений дохода на душу населения, рассчитанного по методике, применяемой для оценки SDI, с целью унификации значений SDI с общепризнанным международным диапазоном значений, доход на душу населения в анализируемых временных периодах брали из таблиц Всемирного банка [123] (рис 10).

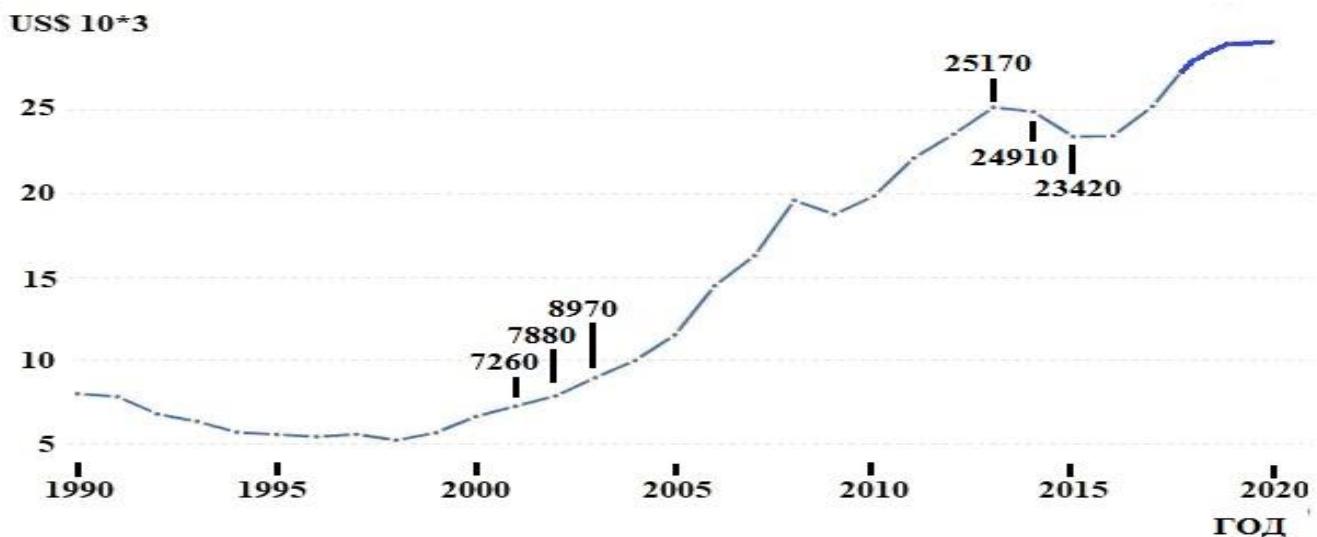


Рисунок 10 – Динамика дохода на душу населения в Российской Федерации в 1990–2020 гг. в долларах США [123]

Как видно на рисунке 10, в 2001-2003 гг. доход на душу населения составлял 7260, 7880 и 8970, а в 2013- 2015 гг. – 25170, 24910, 23420 долларов США, соответственно.

Образовательный индекс рассчитывали по методике, представленной в приложении к Global, regional, and national life expectancy, 2016 [119], исходные данные по районам взяты из материалов официальной статистики [20] и данных, полученных в ходе полевых исследований [34].

Коэффициент рождаемости взят из данных официальной статистики, находящейся в свободном доступе [31, 32]. В связи с тем, что вариабельность коэффициента рождаемости по годам и районам/улусам в анализированных периодах достаточно велика, в расчет брали среднее значение из 3-х лет в каждом периоде для каждого района/улуса. При расчете значения коэффициента рождаемости для зоны усредняли средние значения для каждого района/улуса, входящего в соответствующую зону.

При расчете социо-демографического индекса SDI компонента "образование" (EI) и "рождаемость" (TFR) использовали формулу [119]:

$$I_{Cly} = (Cly - \min(C)) / (\max(C) - \min(C)) \quad (1)$$

где  $I_{Cly}$  - индекс для ковариаты  $C$  в месте  $l$  и в год  $y$ ;

$Cly$  - значение этой ковариаты в исследуемом месте и году;

$\min(C)$  - минимальное значение ковариаты в любом исследуемом месте и году в периоды 2001–2003 гг. и 2013–2015 гг.;

$\max(C)$  - максимальное значение ковариаты в любом исследуемом месте и году в периоды 2001–2003 гг. и 2013–2015 гг.;

Для компоненты «доход на душу населения» ( $lnII$ ) при расчете с использованием данных Всемирного банка использовали формулу:

$$lnII = ln(GNIpc) - ln(100)/ln(75000) - ln(100) \quad (2)$$

где  $ln(GNIpc)$  - натуральный логарифм дохода на душу населения;

$ln(100)$  - натуральный логарифм международно признанного минимального дохода на душу населения;

$ln(75000)$  - натуральный логарифм международно признанного максимального дохода на душу населения.

Для компоненты «доход на душу населения» при использовании данных Территориального органа Федеральной службы государственной статистики по Республике Саха (Якутия) (<https://sakha.gks.ru/folder/32339>) использована формула (1), но значения ее составляющих логарифмированы, как в случае формулы (2).

Социо-демографический индекс SDI рассчитывали, как среднее геометрическое произведения компонентов  $lnII$ ,  $EI$  и  $TFR$ :

$$SDI = \sqrt[3]{lnII * EI * TFR} \quad (3)$$

После расчета среднего геометрического определяли принадлежность района/улуса и зоны к одному из 5 классов: высокий уровень SDI ( $\geq 0,8$ ), высокий средний уровень SDI ( $< 0,8$  to  $\geq 0,6$ ), средний уровень SDI ( $< 0,6$  to  $\geq 0,4$ ), низкий средний уровень SDI ( $< 0,4$  to  $\geq 0,2$ ), низкий уровень SDI ( $< 0,2$ ) [118].

## 2.6 Статистический анализ

Анализирована матрица данных размерностью 1824 x 362.

Статистическая обработка проведена с использованием коммерческих пакетов программ SPSS® Statistics (IBM®, США), Statistica for Windows ver.13 (StatSoft).

Использовали методы регрессии: логистической регрессии для бинарных исходов и мультиномиальной регрессии для сравнения по группам ВПС.

При выполнении логистической регрессии категориальные переменные оценивали простой коррекцией, т.е. относительный риск (ОР) был рассчитан в сравнении с первой по списку переменной (указано для каждого фактора в результатах исследования). В мультиномиальной регрессии влияние факторов оценено в сравнении между 2 и 3 группой с контрольной 1 группой.

Корреляционный анализ в случае непараметрических характеристик проводили по методу Pearson. Статистическую значимость различий коэффициентов корреляции Pearson рассчитывали с использованием критерия Z (Hinkel et al, 1988). Сначала коэффициент корреляции трансформировали с использованием преобразования Fisher:

$$z_r = \frac{1}{2} \ln \left( \frac{1+r}{1-r} \right) \quad (4)$$

затем рассчитывали стандартную ошибку различий:

$$se_{z_{r_1}-z_{r_2}} = \sqrt{\frac{1}{n_1 - 3} + \frac{1}{n_2 - 3}} \quad (5)$$

где n1 и n2 - численность выборок.

Критерий Z рассчитывали по формуле:

$$z = \frac{z_{r_1} - z_{r_2}}{se_{z_{r_1} - z_{r_2}}} \quad (6)$$

Статистическую значимость различий процентов рассчитывали с использованием штатных средств пакета Statistica for Windows, промилле - с использованием on-line калькуляторов (<https://epitools.ausvet.com.au/ztesttwo>; <https://www.socscistatistics.com/tests/ztest/default2.aspx>).

Регрессионный анализ проводили как для общей выборки, так и отдельно для периодов А и В.

Во всех случаях отношение шансов (ОШ) считалось статистически значимым при  $p < 0,05$ . Для оценки различий между значениями переменных, принадлежащих временным периодам исследования (А и В), использован критерий  $\chi^2$ , различия считали значимыми при  $p < 0,05$ . Описание выборок категориальных переменных представлено в виде оценки частот встречаемости.

При сравнении переменных при малых выборках использовали U-критерий Манна-Уитни.

В качестве метода моделирования для совокупностей качественных и количественных признаков в качестве управляющих переменных при качественных признаках в качестве управляемых переменных использовано построение классификационных деревьев.

## ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ распространенности новых случаев ВПС у новорожденных в Республике Саха (Якутия) свидетельствует о закономерном увеличении их количества в популяции. При описании тяжести порока в терминах, описанных в разделе 2.2, очевидна тенденция к увеличению со временем распространенности как легких, так и тяжелых форм при неодинаковой их частоте в разных зонах (таблица 9).

Как видно из данных, представленных в таблице 9, в период с 2001–2003 по 2013–2015 гг. в Республике Саха (Якутия) существенно увеличилось количество ВПС (с 10,5 до 44,4 на тысячу новорожденных,  $p=0,001$ ), причем за счет как простых (с 8,5 до 38,3 на 1000 новорожденных в год,  $p = 0,001$ ), так и сложных (с 2 до 6,1 на тысячу новорожденных,  $p=0,020$ ) форм ВПС.

Сама по себе частота новых случаев ВПС, будучи весьма низкой в 2001–2003 годах, к 2013–2015 годам существенно увеличилась и во всех зонах, кроме промышленной, преодолела границу 8,0/1000 новорожденных. Необходимо обратить внимание на неодинаковость этого увеличения в разных зонах. Причиной этого могло быть как улучшение диагностики, так и наличие неблагоприятных факторов внешней среды, социо-демографических факторов, включая этнические особенности режима питания и образа жизни КМНС, увеличение частоты патологической беременности.

С целью поиска связи частоты ВПС с факторами риска и оценки целесообразности дальнейшего детального анализа роли зарегистрированных факторов риска в формировании ВПС, было проведено математическое моделирование для признака «наличие ВПС» в качестве управляемой переменной, а этнических, экологических факторов, характеристик семейного анамнеза, состояния здоровья родителей, характеристик течения беременности, факта наличия у них вредных привычек – в качестве управляющих переменных.

Таблица 9 – Количество новых случаев ВПС, зарегистрированных в 2001–2003 и в 2013–2015 гг. у новорожденных, проживающих в разных территориально-экономических зонах Республики Саха (Якутия)

2001-2003 гг.					2013-2015 гг.				
Простые		Сложные		Простые+Сложные	Простые		Сложные		Простые+Сложные
n	на 1000 в год	n	на 1000 в год	на 1000 в год	n	на 1000 в год	n	на 1000 в год	на 1000 в год
<b>Арктическая зона</b>									
10	2,8	1	0,3	3,1*	26	6,9	6	1,6	8,5*
<b>Промышленная зона</b>									
2	0,2	0	0,0	0,2**	19	2,1	6	0,6	2,7**
<b>Сельскохозяйственная зона</b>									
41	3,8	3	0,3	4,1**	110	7,7	23	1,6	9,3**
<b>Смешанная зона</b>									
8	1,4***	5	0,9	2,3***	58	8,6***	9	1,3	9,9***
<b>Город Якутск</b>									
71	0,3^	7	0,5	0,8^	207	13,0^	16	1,0	14,0^
<b>Всего</b>									
132	8,5^	16	2**	10,5^	420	38,3^	60	6,1**	44,4^

Примечания: \* p=0,100, \*\*p=0,140, \*\*\*p=0,020, ^p=0,001.

### **3.1 Математическое моделирование в оценке связи факторов риска с формированием ВПС у новорожденных Республики Саха (Якутия)**

В качестве способа моделирования было выбрано построение классификационных деревьев. Выбор способа обусловлен наличием в комплексе управляющих факторов как количественных, так и качественных переменных при преобладающем количестве последних. Использование традиционных подходов для

оценки связей качественных переменных с использованием, например, двупольных таблиц существенно усложнило бы анализ.

Всего было построено 69 моделей. Некоторые лучшие по соотношению ошибок гипо- и гипердиагностики модели представлены в этом разделе.

Для выявления связи ВПС с этническими/национальными, экологическими факторами и местом постоянного проживания семьи была сформирована обучающая выборка, включающая в себя 1802 ребенка, из которых 998 детей не имели ВПС, а 804 – имели ВПС с гемодинамическими нарушениями или без них. Априорная вероятность распределения детей на имеющих ВПС (класс 4) и не имеющих его (класс 1) представлена в таблице 10.

Таблица 10 – Исходная вероятность классификации в обучающей выборке

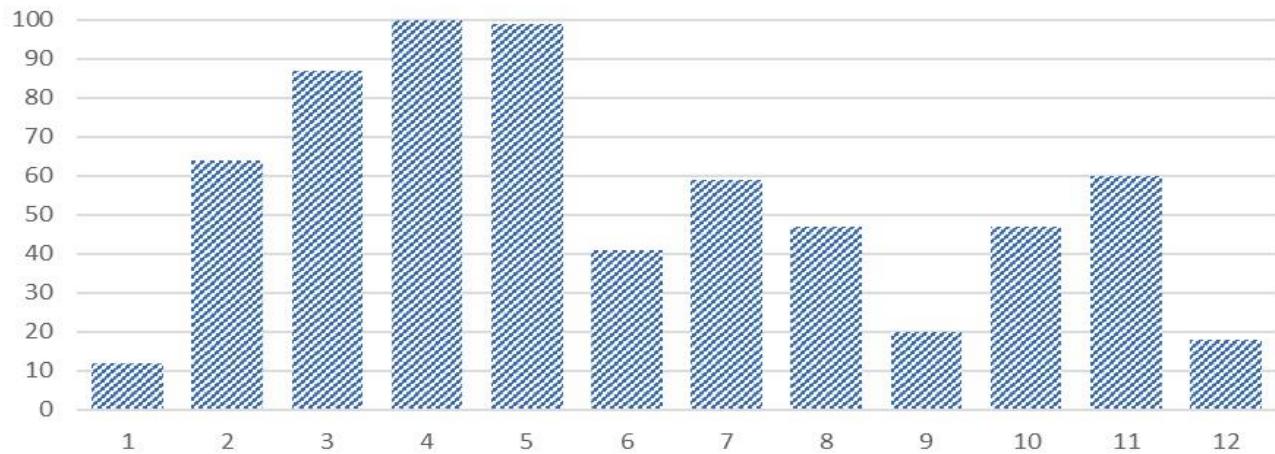
Класс	Априорная вероятность классификации (%)	Количество детей в классе
Класс 1	55	998
Класс 4	45	804

В результате построения классификационных деревьев были получены следующие классы (см. таблицу 11). Как видно из представленных данных, из 998 детей без ВПС правильно были классифицированы 871, что составляет  $871/998 \Rightarrow 87\%$  и соответствует ошибке гипердиагностики ВПС - 13%. Из 804 детей с ВПС правильно классифицированы 220 детей, что составляет  $220/804 \Rightarrow 27\%$  и соответствует ошибке гиподиагностики ВПС - 73%.

Таблица 11 – Результаты классификации

Полученные классы	Истинная численность классов	
	1	4
1	871	584
4	127	220
ИТОГО	998	804

Очевидно, что такая модель не может реально использоваться для классификации, поскольку слишком велика ошибка гиподиагностики ВПС. Однако, сам факт того, что модель построилась, представляет интерес, поскольку в ходе ее построения были выявлены управляющие факторы, в наибольшей степени объяснившие дисперсию управляемой переменной (см. рисунок 11).

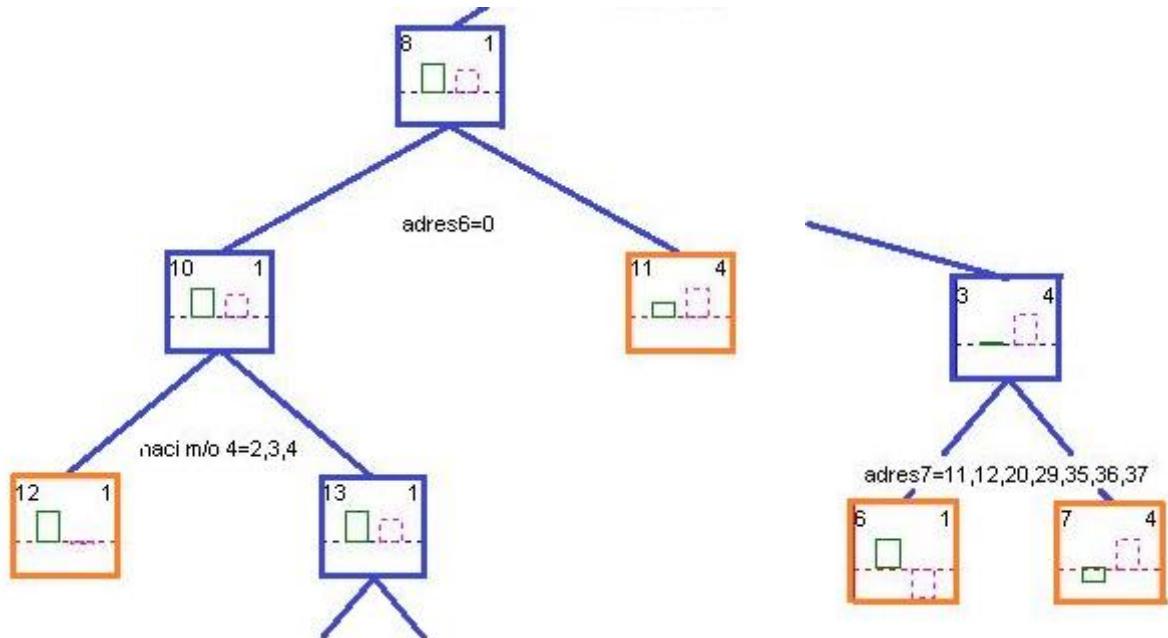


Ось ординат: информативность в баллах (100 – наибольшая); ось абсцисс: 1 - пол ребенка, 2 – национальность матери, 3 - национальность отца, 4 – комбинация антропологических типов матери/отца в смешанных браках, 5 – комбинация по признаку пришлости матери/отца в смешанных браках, 6 - место жительства «г. Якутск», 7 - место жительства «район (улус)», 8 – место жительства «городское поселение», 9 - место жительства «поселок городского типа», 10 - место жительства «село», 11 - место жительства «национальный наслег», 12 - место жительства «место компактного проживания КМНС».

Рисунок 11 – Информативность признаков, обеспечивших классификацию

Как видно на рисунке 11, пол ребенка был информативен, но его информативность была наименьшей из всех факторов, включившихся в модель. Наибольшей информативностью обладали факторы, описывающие этническую принадлежность/национальность. Интерес представляет то, что самыми информативными оказались комбинация антропологических типов матери/отца и комбинация по признаку пришлости в смешанных браках. Место постоянного проживания оказалось значительно менее информативным, причем, самыми информативными из этого блока факторов оказались «район/улус» и «национальный наслег».

На рисунке 12 представлены фрагменты классификационного дерева, иллюстрирующие элементы решающего правила для классификации в части комбинации этнических групп/национальностей в смешанных браках и места проживания.



Красные квадраты - конечные, синие квадраты - промежуточные элементы классификации.  
Остальные пояснения - в тексте.

Рисунок 12 – Фрагменты построенного классификационного дерева

На представленных на рисунке 12 фрагментах классификационного дерева представлены элементы решающего правила, в которое входят место жительства «национальный наслег» (adres 6, бинарный признак), комбинация антропологических типов матери/отца в смешанных браках (naci m/o 4: 2 - русские/представители с Кавказа, 3 - пришлые/монголоиды, 4 - смешанные любые), места компактного проживания КМНС (adres 7: 11 - Юрюнг-Хая, 12 - Кюсюр, 20 - Верхнеколымск, 29 - Сеген-Кюель, 35 - Хонуу, 36 - Соболох, 37 - Андрюшкино).

К сожалению, сам метод не позволяет детализировать выявленные связи, но полученные результаты свидетельствуют о том, что:

- 1) вероятность формирования ВПС, в основном, определяется этнической принадлежностью/национальностью родителей;
- 2) вероятность формирования ВПС ассоциирована с местом проживания в определенных районах (улусах) и в национальных наслегах;
- 3) если экологические факторы и ассоциированы с вероятностью формирования ВПС (возможно, в некоторых районах/улусах они неблагоприятны), то их значение много меньше, чем фактора «этническая принадлежность/национальность».

Для сравнительной оценки информативности характеристик социального статуса семьи, течения беременности и уже выявленными связями вероятности формирования ВПС с этнической принадлежностью/национальностью и местом проживания семьи, была сформирована обучающая выборка, включающая в себя 662 ребенка, из которых 341 ребенок не имел ВПС, а 319 – имели ВПС с гемодинамическими нарушениями или без них.

Априорная вероятность распределения детей на имеющих ВПС (класс 4) и не имеющих врожденный ВПС (класс 1) представлена в таблице 12.

Таблица 12 – Исходная вероятность классификации в обучающей выборке

Класс	Априорная вероятность (%)	Количество детей в классе
Класс 1	52	341
Класс 4	48	319

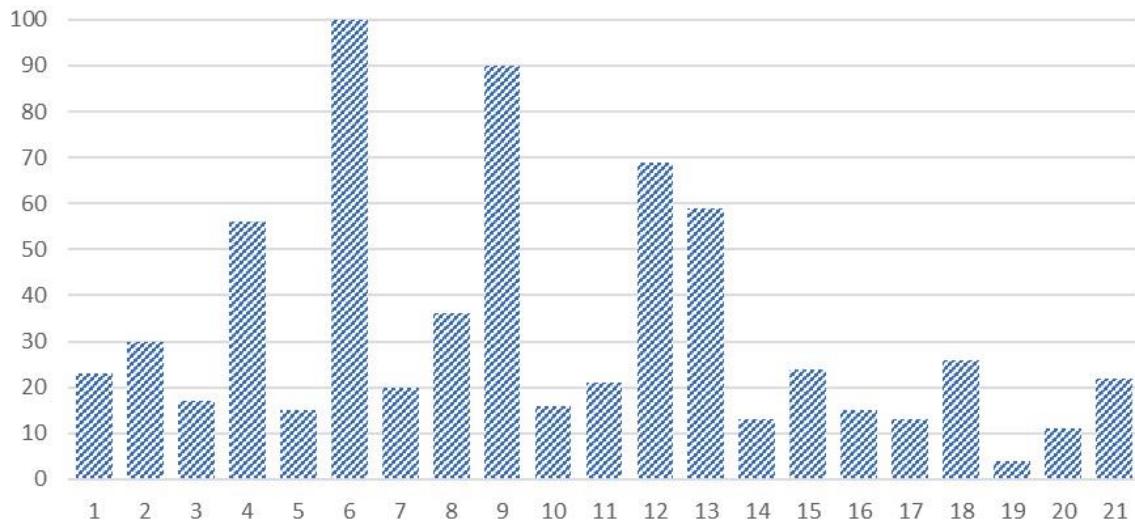
В результате построения классификационных деревьев были получены следующие классы (таблица 13).

Таблица 13 – Результаты классификации

Полученные классы	Истинная численность классов	
	1	4
1	219	136
4	122	183
ИТОГО	341	319

Как видно из данных, представленных в таблице 13, из 341 ребенка без ВПС правильно были классифицированы 219, что составляет  $219/341 \Rightarrow 64\%$  и соответствует ошибке гипердиагностики ВПС - 36%. Из 319 детей с ВПС правильно классифицированы 183 ребенка, что составляет  $183/319 \Rightarrow 57\%$  и соответствует ошибке гиподиагностики ВПС - 43%.

Как и в случае с моделью с включением факторов блоков «этническая принадлежность/национальность» и «место проживания» в качестве управляющих переменных, такая модель не может реально использоваться для классификации, поскольку слишком велики ошибки, в данном случае - как гиподиагностики, так и гипердиагностики ВПС. Однако, и в этом случае сам факт построения модели и информативность управляющих факторов представляют интерес (см. рисунок 13).



Ось ординат: информативность в баллах (100 – наибольшая); ось абсцисс: 1 - пол ребенка, 2 - национальность матери, 3 - национальность отца, 4 - место жительства «национальный наслед», 5 - образование матери (среднее, специальное, высшее), 6 – социальная категория матери (не работает, служащая, рабочая, учащаяся и пр.), 7 - образование отца (среднее, специальное, высшее), 8 - социальная категория отца (не работает, служащий, рабочий, учащийся и пр.), 9 - семейное положение матери (одиночка, брак зарегистрирован/не зарегистрирован), 10 - отягощенный акушерский анамнез, 11 - гестоз в I половине беременности, 12 – гестоз во II половине беременности, 13 - анемия беременной, 14 - угроза прерывания беременности, 15 - фетоплацентарная недостаточность, 16 - инфекционные болезни во время беременности, 17 - вредные факторы неинфекционного характера во время беременности (профессиональные вредности, прием лекарств средств. и пр.), 18 - возраст матери на момент рождения ребенка, 19 - возраст отца на момент рождения ребенка, 20 – порядковый номер беременности, 21 – порядковый номер родов.

Рисунок 13 – Информативность признаков, обеспечивших классификацию

Как видно на рисунке 13, при включении в качестве управляющих переменных блока факторов, описывающих социальный статус семьи и характеристики беременности, паттерн информативности управляющих переменных существенно изменился.

Наиболее информативными оказались как раз социальные факторы: социальная категория матери и ее семейное положение. Гестоз и анемия беременной

оказались следующими наиболее информативными показателями и лишь после них следующим по информативности следовало место проживания «национальный наслед». Все характеристики отца были существенно ниже по информативности характеристик матери.

Таким образом, этническая группа/национальность, место проживания, социальные факторы семьи (социальная категория матери, зарегистрирован ли брак), гестоз во второй половине беременности и анемия беременной связаны с вероятностью выявления порока сердца, причем, социальные факторы влияют сильнее, чем этническая принадлежность, однако, всех этих характеристик недостаточно для надежного прогноза формирования ВПС.

С целью более детальной оценки связи вредных факторов с вероятностью формирования ВПС была сформирована обучающая выборка, включающая в себя 737 детей, из которых 395 детей не имели ВПС, а 342 – имели ВПС с гемодинамическими нарушениями или без них.

Априорная вероятность классификации представлена в таблице 14.

Таблица 14 – Исходная вероятность классификации в обучаемой выборке

Класс	Априорная вероятность (%)	Количество детей в классе
Класс 1	53	395
Класс 4	46	342

Результаты классификации представлены в таблице 15.

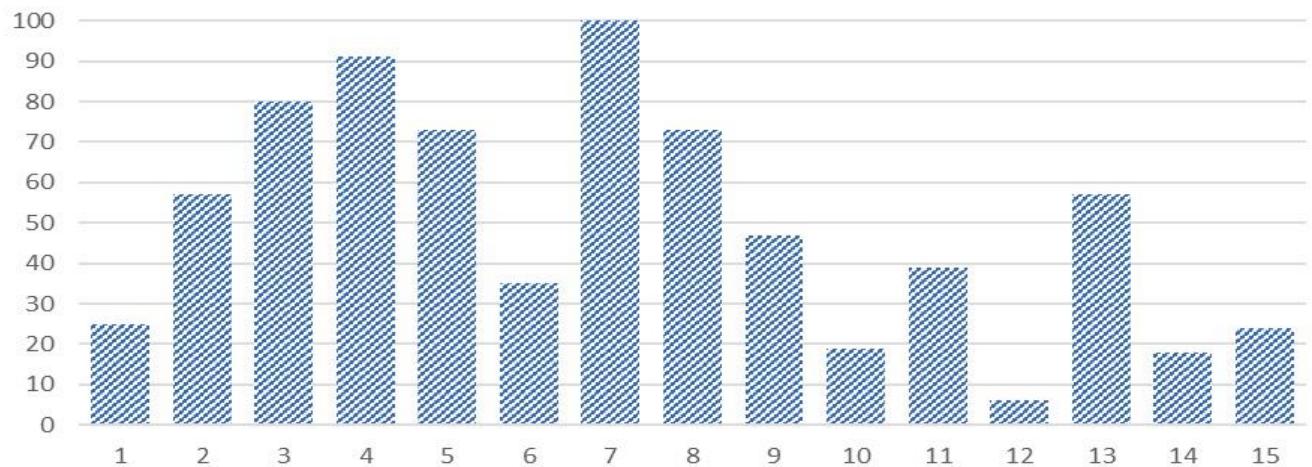
Таблица 15 – Результаты классификации

Полученные классы	Истинная численность классов	
	1	4
1	347	255
4	48	87
ИТОГО	395	312

Как видно из данных, представленных в таблице 15, из 395 детей без ВПС правильно были классифицированы 347, что составляет  $345/395 \Rightarrow 88\%$  и соответствует ошибке гипердиагностики ВПС - 12%. Из 312 детей с ВПС правильно классифицированы 87 детей, что составляет  $87/312 \Rightarrow 28\%$  и соответствует ошибке гиподиагностики ВПС - 72%.

Как и в ранее представленных моделях не удалось достигнуть удовлетворительной классификации, поскольку – в данном случае - слишком велика ошибка гиподиагностики.

Информативность управляющих переменных представлена на рисунке 14.



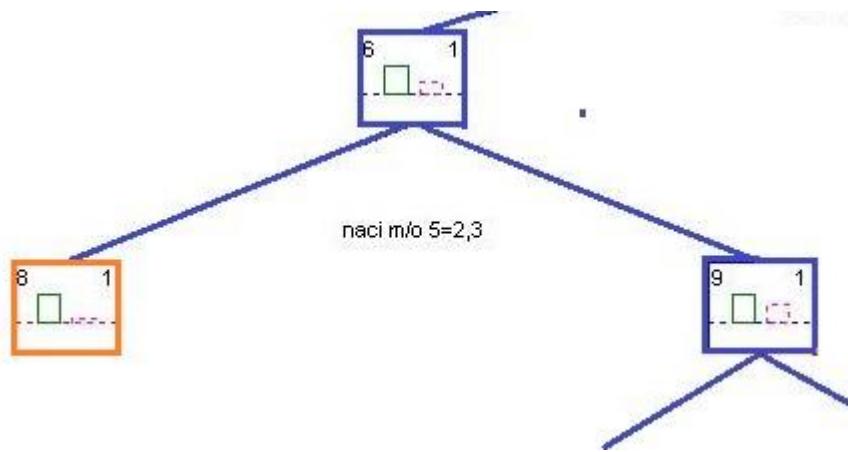
Ось ординат: информативность в баллах (100 – наибольшая), ось абсцисс: 1 - пол ребенка, 2 - национальность матери, 3 - комбинация антропологических типов матери/отца в смешанных браках, 4 - комбинация по признаку пришлости матери/отца в смешанных браках, 5 - место жительства «национальный наслед», 6 - социальная категория матери (не работает, служащая, рабочая, учащаяся и пр.), 7 - социальная категория отца (не работает, служащий, рабочий, учащийся и пр.), 8 - семейное положение матери (одиночка, брак зарегистрирован/не зарегистрирован), 9 - отягощенный акушерский анамнез, 10 – курение матери/беременной, 11 – алкоголизация матери/беременной, 12 – вредные факторы окружающей среды в месте проживания, 13 – хронические заболевания матери/беременной, 14 – возраст матери к моменту родов, 15 – наличие артериальной гипертензии беременной.

Рисунок 14 – Информативность признаков, обеспечивших классификацию

Как видно на представленном рисунке 14, социальные факторы (социальная категория отца, семейное положение матери), блок переменных, описывающих этническую принадлежность/национальность родителей (комбинация по признаку пришлости, комбинация антропологических типов родителей, этническая принадлежность/ национальность матери), а также место жительства «национальный наслег» оказались наиболее информативными признаками. Хронические заболевания матери/беременной, отягощенный акушерский анамнез и алкоголизация матери/беременной также в значительной мере определяли вероятность формирования ВПС у ребенка.

Необходимо отметить, что зарегистрированные неблагоприятные факторы окружающей среды в месте постоянного проживания семьи в наименьшей степени определяли вероятность формирования ВПС у ребенка.

На рисунке 15 представлен фрагмент классификационного дерева, иллюстрирующий элемент решающего правила для классификации в части комбинации этнических групп/национальностей в смешанных браках.



Красные квадраты - конечные, синие квадраты - промежуточные элементы классификации.  
Остальные пояснения - в тексте.

Рисунок 15 – Фрагмент построенного классификационного дерева

На представленном на рисунке 15 фрагменте классификационного дерева представлен элемент решающего правила, описывающий комбинацию этнической принадлежности/национальности матери/отца в смешанных браках (naci m/o 5: 2 - оба из пришлых, 3 - один из родителей - из коренных).

Анализируя этот этап исследования, можно сделать следующие выводы:

1) в ходе моделирования не удалось построить практически применимых классификационных деревьев, что, фактически подтверждает ранее сделанные выводы о причинно-следственных связях различных факторов с формированием ВПС (см. раздел 1.2, рисунок 1);

2) характеристики этнической принадлежности/национальности, места постоянного проживания семьи, состояния здоровья женщины, социального статуса семьи, наличие вредных привычек у матери/беременной (алкоголизация чаще) включались в разной комбинации и с разной степенью информативности в большинство моделей, что свидетельствует о их существенном влиянии на формирование ВПС у ребенка;

3) частое включение в модели блоков характеристик этнической принадлежности /национальности родителей, комбинации их антропологических типов и комбинации по признаку «пришлость» в случае смешанных браков, а также выявленная отрицательная связь смешанных браков с высокой вероятностью формирования ВПС у ребенка подтверждает ранее сделанные выводы о наличии генетических детерминант в списке причин формирования ВПС у ребенка (см. раздел 1.2, рис 1), причем, для популяции Республики Саха (Якутия) эти детерминанты ассоциированы с этнической принадлежностью / национальностью;

4) характеристики социального статуса, в первую очередь, матери, а также место постоянного проживания в существенной мере определяют вероятность формирования ВПС у ребенка;

5) зарегистрированные неблагоприятные факторы внешней среды в месте постоянного проживания не включались в модели вовсе или имели очень низкую

информативность (см. рисунок 13), что может свидетельствовать о наличии незарегистрированных факторов, имеющих неблагоприятное влияние, либо о практическом отсутствии такого влияния.

Полученные результаты являются основанием для планирования исследований, направленных на детализацию выявленных связей.

### **3.2 Роль этнических/национальных факторов в формировании ВПС в популяции Республики Саха (Якутия)**

Проведенное моделирование подтвердило существенное значение этнической принадлежности/национальности в формировании ВПС у новорожденных Республики Саха (Якутия). Это явилось основанием для более детальных исследований, результаты которых представлены в этом разделе.

С целью более детальной оценки связи этнической принадлежности/национальности и вероятности формирования ВПС у ребенка все семьи обследованных детей были разделены на 2 группы: 1) моноэтнические/мононациональные (этническая принадлежность/национальность матери и отца совпадают; 2) смешанные (этническая принадлежность/национальность матери и отца различны).

Кроме того, дополнительно кодировали каждую из этнических групп/национальностей и их комбинации, каждую из антропологических групп и их комбинации, каждую из групп по признаку пришлости и их комбинации (см. раздел 2.3).

Распределение родителей обследованных детей по этнической принадлежности/национальности представлено в таблице 16.

Как видно из данных, представленных в таблице 16, как среди матерей, так и среди отцов наиболее часто встречались якуты и русские. Из КМНС наиболее часто встречались эвены и эвенки, в связи с чем они были обособлены в отдельные

группы, прочие КМНС, доля которых не превышала 1%, были объединены в одну группу.

Таблица 16 – Распределение родителей, обследованных 1824 детей по этнической принадлежности/национальности родителей

Код	Этническая группа/национальность	Доля (%) в половой группе	
		матери	отцы
1	Якуты	66,1	66,1
2	Русские	24,5	24,5
3	Эвены	1,0	1,0
4	Эвенки	3,4	1,7
5	Прочие КМНС: долганы, юкагиры, чукчи	0,7	0,8
6	Представители из регионов Кавказа	1,4	2,0
7	Представители из регионов Средней Азии	0,9	1,0
8	Прочие: украинцы, поляки, немцы, татары, буряты, кумыки, хакасы	2,0	2,9
Итого		100	100

Распределение по группам обследованных отдельных комбинаций этнической принадлежности/национальности родителей в семьях представлены в таблице 17, распределение по группам обследованных отдельных комбинаций антропологических типов - в таблице 18, распределение по группам обследуемых отдельных комбинаций по признаку пришлости - в таблице 19. Принципы группировки обследованных детей описаны в разделе 2.2 (таблица 7).

Таблица 17 – Распределение по группам обследованных детей отдельных комбинаций этнической принадлежности/национальности родителей в 1789 браках

Код	Комбинация	Количество семей	Доля комбинаций (%) по группам обследованных детей				
			1	2А	2Б	2А+2Б	$p_{1,2AB} =$
1	якуты/якуты	1153	52,1	11,4	36,5	47,9	0,055
2	русские/русские	414	63,0	8,5	28,5	37,0	<0,001
3	прочие/прочие	68	67,6	3,0	29,4	32,4	<0,001
4	КМНС/КМНС	21	38,1	14,3	47,6	61,9	0,128
5	якуты/русские	36	58,3	8,3	33,4	41,7	0,179
6	якуты/КМНС	31	58,1	0,0	41,9	41,9	0,213
7	русские/КМНС	8	25,0	12,5	62,5	75,0	0,065
8	прочие/КМНС	18	38,9	16,7	44,4	61,1	0,196
9	другие смешанные	49	73,5	10,2	16,3	26,5	<0,001

Количество исследованных комбинаций этнической принадлежности/национальности составило 1789, для остальных 35 семей этническую принадлежность/национальность установить не удалось.

Анализ данных, представленных в таблице 17, свидетельствует о широком распространении моноэтнических семей. В целом, они составили 92% всех комбинаций. Наиболее часто моноэтнические браки встречались у якутов (94,5%) и русских (90%), у прочих этнических групп они встречались в 79%. Наименее часто такие браки зарегистрированы в группе КМНС (27%).

Таблица 18 – Распределение по группам обследованных детей отдельных комбинаций антропологических типов родителей в 1822 браках

Код	Комбинация	Количество семей	Доля комбинаций (%) по группам обследованных детей				
			1	2А	2Б	2А+2Б	$p_{1,2AB} =$
1	Местные монголоиды (якуты, КМНС)	1245	51,9	11,1	37,0	48,1	0,046
2	Европеоиды (русские, представители с Кавказа)	467	64,4	7,5	28,1	35,6	<0,001
3	Неместные монголоиды (представители из Средней Азии)	15	40,0	13,3	46,7	60,0	0,283
4	Смешанный брак: местные монголоиды с европеоидами	74	60,8	9,5	29,7	39,2	0,008
5	Смешанный брак: неместные монголоиды с европеоидами	21	71,5	9,5	19,0	28,5	0,007

Данные, представленные в таблице 18 свидетельствуют о том, что вероятность формирования ВПС у детей минимальна в парах, где родители относятся к одному и тому же антропологическому типу (местные/коренные монголоиды, европеоиды) за исключением неместных/некоренных монголоидов, а также в смешанных парах. В парах, где родители относятся к некоренным/ неместным монголоидам, доля детей с ВПС больше, но это различие статистически не значимо, что, можно объяснить малой численностью подгруппы ( $n=15$ ). Необходимо отметить, что представленные в таблице 18 данные свидетельствуют о большей информативности антропологических типов по сравнению с этнической принадлежностью/национальностью, что может быть объяснено очевидными фенотипическими различиями, в то время как этническая

принадлежность/национальность, регистрируемая по самоопределению, значительно более вариабельна, поскольку не может быть верифицирована фенотипически. Данные, представленные в таблице 19, на наш взгляд, представляют особую ценность в аспекте оценки причин тенденции к увеличению распространенности ВПС у детей в рассматриваемом временном диапазоне. Анализ данных свидетельствует о том, что увеличение частоты ВПС у новорожденных Республики Саха (Якутия) с 2001–2003 по 2013–2015 гг. не обусловлено увеличением частоты выявления ВПС у детей пришлого населения.

Таблица 19 – Распределение по группам обследованных детей отдельных комбинаций по признаку пришлости родителей в 1801 браке

Код	Комбинация	Количество семей	Доля комбинаций (%) по группам обследованных детей				
			1 n=998	2А n=182	2Б n=621	2А+2Б n=809	P <sub>1,2AB</sub> =
1	оба местные	998	51,9	11,1	37,0	48,1	0,074
2	оба пришлые	182	63,7	7,7	28,6	36,3	<0,001
3	смешанный брак: один пришлый, другой местный	621	60,8	9,5	29,7	39,2	<0,001

Суммируя полученные результаты, надо признать, что попытка выявить связь исследованных комбинаций с вероятностью формирования ВПС у ребенка просто анализируя распределение частот ВПС, закончилась неудачей. Уверенно можно лишь сказать, что:

1) в комбинациях браков по признаку этнической принадлежности/национальности (таблица 17) «русские/русские», «прочие/прочие» и «другие смешанные» вероятность формирования ВПС у ребенка минимальна; несколько менее уверенно – на уровне тенденции – это можно утверждать для комбинаций

«якуты/якуты»; более глубокий анализ приводит к выводу о том, что доля детей с участием КМНС с ВПС -хоть и статистически не значимо, но больше, чем в контрольной группе: 61,9% против 38,1% для КМНС/КМНС», 75,0% против 25,0% для «русские/КМНС» (различие на уровне тенденции), 61,1% против 38,9% для «прочие/КМНС»; однако, даже суммируя все случаи комбинаций с участием КМНС, мы получаем соотношение 55% против 45% для 78 случаев, что не позволяет считать различие статистически значимым ( $p = 0,210$ );

2) в комбинациях браков, классифицированных по антропологическому типу, не выявлено связей, увеличивающих вероятность формирования ВПС у детей (таблица 18);

3) в комбинациях браков, классифицированных по признаку пришлости, не выявлено связей, увеличивающих вероятность формирования ВПС у детей (таблица 19).

Очевидным предположением, объясняющим это, может быть наличие связи не просто с этнической группой/национальностью и/или антропологическим типом, но с этнической группой/национальностью, ассоциированной, например, с определенным местом постоянного проживания. На это указывают:

1) известное наличие мест компактного проживания определенных этнических групп/национальностей (национальные поселки/наслеги (см. раздел 2.3, рисунок 8);

2) неравномерность распределения частоты выявления ВПС в различных районах/улусах (см. главу 3, таблицу 9);

3) результаты моделирования (см. раздел 3.1., рисунки 11 и 12 с пояснениями).

Результаты корреляционного анализа (Spearman) подтверждают это предположение (таблица 20).

Таблица 20 – Коэффициенты ранговой корреляции Spearman этнической принадлежности/национальности и их комбинаций в моноэтнических и смешанных браках с местом жительства семьи (жирным шрифтом выделены, значения при  $p < 0,05$ )

Место жительства	Этническая группа матери	Этническая группа отца	Смешанный брак: комбинация этнических групп	Смешанный брак: комбинация антропологических типов	Смешанный брак: комбинация по пришлости
район/улус	<b>0,201</b>	<b>0,202</b>	<b>0,171</b>	<b>0,275</b>	<b>0,271</b>
город	-0,001	0,017	0,012	-0,039	0,040
поселок	<b>0,106</b>	<b>0,129</b>	<b>0,127</b>	<b>0,114</b>	<b>0,119</b>
село	<b>0,279</b>	<b>0,298</b>	<b>0,263</b>	<b>0,385</b>	<b>0,379</b>
Национальный наслег	<b>0,189</b>	<b>0,148</b>	<b>0,223</b>	-0,090	-0,087
Район компактного проживания КМНС	<b>0,189</b>	<b>0,149</b>	<b>0,223</b>	-0,090	-0,090

Анализ данных, представленных в таблице 20 позволяет сделать следующие выводы:

- 1) все выявленные связи относятся к разряду слабых;
- 2) в исследованной выборке значительное количество детей с ВПС родились в семьях, проживающих в определенных районах (улусах), в поселках и селах (преимущественно), расположенных в национальных наслегах и районах компактного проживания КМНС;
- 3) для национальных наслегов и районов компактного проживания КМНС комбинации антропологических типов и группировка по признаку пришлости значения не имеет.

Необходимо отметить, что вывод 3 объясняется отсутствием достаточной вариабельности антропологических типов и малым количеством пришлого населения в национальных наслегах и местах компактного проживания КМНС.

Рассматривая полученные результаты в комплексе с результатами моделирования (см. раздел 3.1, рисунок 12 и пояснения к нему), необходимо обратить внимание на то, что все выявленные при моделировании места проживания семей (таблица 21) являются селами с небольшим количеством жителей, расположенными в труднодоступных местах. Все 7 сел в соответствии с перечнем местностей (территорий) компактного проживания малочисленных народов Севера в Республике Саха (Якутия) (на основании Закона Республики Саха (Якутия) "О перечне коренных малочисленных народов Севера и местностей (территорий) их компактного проживания в РС(Я)" от 10 июля 2003 года 59-З № 121-III) входят в национальные наслеги, т.е., значительное количество селян относятся к группе КМНС.

Таблица 21 – Характеристика населенных пунктов, включенных в качестве управляющих переменных в модели прогноза формирования ВПС у ребенка (см. раздел 3.1, таблицы 10, 11, рисунки 11, 12)

Населенный пункт	Наслег	Улус	Численность населения (перепись 2010 г)	Народности КМНС
Юрюнг-Хая	Юрюнг-Хайнский национальный	Анабарский национальный (долгано-эвенкийский)	1148	долгане
Кюсюр	Булунский (эвенкийский) национальный	Булунский	1345	эвенки
Верхнеколымск	Верхнеколымский	Верхнеколымский	365	эвены
Соболох	Соболохский национальный	Момский	304	эвены
Сеген-Кюель	Кировский национальный	Кобяйский	395	эвены (27%)

## Продолжение таблицы 21

Хонуу	Момский национальный	Момский		эвены (11,8%) эвенки (0,5%) юкагиры (0,1%)
Андрюшкино	Олеринский	Нижнеколымский	2476 743	юкагиры

Следует отметить, что при корреляционном анализе, как и при построении классификационных деревьев, деление всех детей на группы по степени тяжести ВПС оказалось неоправданным. Это свидетельствует в пользу того, что, по крайней мере, в части влияний места жительства и этнической принадлежности/национальности на вероятность формирования ВПС различий нет. Вероятность формирования ВПС у ребенка, действительно, в некоторой степени определяется связанным комплексом характеристик этнической принадлежности/национальности и места проживания, но это детерминирует сам факт формирования ВПС, а не его тяжесть.

### **3.2.1 Роль этнических/национальных, антропологических факторов и факторов пришлости в увеличении количества детей с ВПС в Республике Саха (Якутия) в период с 2001-2003 по 2013- 2015 гг.**

Анализ возможных причин увеличения частоты выявления ВПС у новорожденных с 2001–2003 по 2013–2015 гг. диктует необходимость оценки динамики этнических/национальных, антропологических и факторов пришлости населения в этих периодах.

С целью оценки этой динамики было анализировано распределение частот выявления ВПС у детей родителей разных этнических групп/национальностей,

антропологических типов и принадлежащих к разным группам по признаку пришлости.

Основные результаты представлены в таблице 22.

Таблица 22 – Распределение по группам обследованных детей отдельных комбинаций этнической принадлежности/национальности родителей в 2001–2003 (687 семей) и в 2013–2015 гг. (1111 семей)

Код	Комбинация	Период	Количество семей	Доля комбинаций (%) по группам обследованных детей				
				1	2А	2Б	2А+2Б	P <sub>1,2AB</sub> =
1	якуты/якуты	2001-03	424	70,3	5,4	24,3	29,7	<0,001
		2013-15	729	41,6	14,8	43,6	58,4	<0,001
		По периодам Р =		0,00	0,00	0,00	0,00	-
2	русские/русские	2001-03	168	81,0	2,4	16,6	19,0	<0,001
		2013-15	246	50,8	12,6	36,6	49,2	0,658
		По периодам Р =		0,00	0,00	0,00	0,00	-
3	прочие/прочие	2001-03	33	81,8	0,0	18,2	18,2	<0,001
		2013-15	35	54,3	5,7	40,0	45,7	0,506
		По периодам Р =		0,02	0,16	0,05	0,02	-
4	КМНС/КМНС	2001-03	4	75,0	0,0	25,0	25,0	0,210
		2013-15	17	29,4	17,6	53,0	70,6	0,020
		По периодам Р =		0,10	0,37	0,33	0,10	-
5	якуты/русские	2001-03	22	68,2	9,1	22,7	31,8	0,022
		2013-15	14	42,9	7,1	50,0	57,1	0,465
		По периодам Р =		0,15	0,83	0,10	0,15	-

## Продолжение таблицы 22

6	якуты/КМНС	2001-03	6	83,3	0,0	16,7	16,7	<b>0,045</b>
		2013-15	25	52,0	0,0	48,0	48,0	0,779
		По периодам Р =		0,18	-	0,18	0,18	-
7	русские/КМНС	2001-03	3	66,7	0,0	33,3	33,3	0,452
		2013-15	5	0,0	80,0	20,0	100,0	<b>0,014</b>
		По периодам Р =		0,08	0,07	0,69	0,08	-
8	прочие/КМНС	2001-03	2	100	0,0	0,0	0,0	0,186
		2013-15	16	31,2	18,8	50,0	68,8	<b>0,040</b>
		По периодам Р =		0,07	0,52	0,20	0,08	-
9	другие смешанные	2001-03	25	88,0	8,0	4,0	12,0	<b>&lt;0,001</b>
		2013-15	24	58,3	12,5	29,2	41,7	0,273
		По периодам Р =		<b>0,02</b>	0,57	<b>0,02</b>	<b>0,02</b>	-

Анализ представленных в таблице 22 данных приводит к следующим выводам:

- 1) доля детей с ВПС – как несложных, так и сложных - в 2013–2015 гг. увеличилась в группеmonoэтнических семей, где оба родителя якуты и оба родителя русские;
- 2) в группе monoэтнических семей «прочие/прочие» доля детей с ВПС (несложные и сложные вместе) увеличилась;
- 3) в группе monoэтнических семей «КМНС/КМНС» доля детей с ВПС, в целом, в 2013–2015 гг. увеличилась,
- 4) в группах смешанных семей «якуты/русские», «якуты/КМНС» доля детей с ВПС также увеличилась, но из-за малочисленности выборки — это увеличение можно интерпретировать как тенденцию;
- 5) в группах смешанных семей «русские/КМНС» и «прочие/КМНС» доля детей с ВПС в 2013–2015 гг., в целом, увеличилась, однако, необходимо принимать во внимание малочисленность выборки;

б) в группе смешанных семей «другие смешанные» в 2013–2015 гг. зарегистрировано статистически значимое уменьшение доли детей, не имеющих ВПС, при увеличении доли детей с ВПС за счет увеличения доли сложных пороков.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что количество впервые выявленных ВПС с 2001–2003 по 2013–2015 гг. увеличилось за счет увеличения доли таких детей практически во всех этнических группах. Уменьшение доли детей без ВПС в рассматриваемые периоды зарегистрировано как вmonoэтнических, так и в смешанных семьях либо статистически значимо, либо на уровне тенденции.

Распределение частот выявления ВПС у детей родителей разных антропологических типов представлено в таблице 23.

Таблица 23 – Распределение по группам обследованных детей отдельных комбинаций антропологических типов родителей в 2001–2003 (697 семей) и в 2013–2015 гг. (1125 семей)

Код	Комбинация	Период	Количество семей	Доля комбинаций (%) по группам обследованных детей				
				1	2А	2Б	2А+2Б	P <sub>1,2AB</sub> =
1	Местные монголоиды (якуты, КМНС)	2001-03	446	71,1	5,2	23,7	28,9	<0,001
		2013-15	799	41,2	14,4	44,4	58,8	<0,001
		По периодам Р =		0,00	0,00	0,00	0,00	-
2	Европеоиды (русские, представители с Кавказа)	2001-03	198	81,3	2,0	16,7	18,7	<0,001
		2013-15	269	52,0	11,5	36,5	48,0	0,354
		По периодам Р =		0,00	0,00	0,00	0,00	-
3	Неместные монголоиды (представители из Средней Азии)	2001-03	3	66,7	0,0	33,3	33,3	0,45
		2013-15	12	33,3	16,7	50,0	66,7	0,110
		По периодам Р =		0,30	0,46	0,61	0,30	-

## Продолжение таблицы 23

4	Смешанный брак: местные монголоиды/европеоиды	2001-03	40	77,5	7,5	15,0	22,5	<0,001
		2013-15	34	41,2	11,8	47,0	58,8	0,143
		По периодам Р =		0,00	0,57	0,00	0,00	-
5	Смешанный брак: неместные монголоиды/европеоиды	2001-03	10	80,0	10,0	10,0	20,0	0,015
		2013-15	11	63,6	9,1	27,3	36,4	0,204
		По периодам Р =		0,43	0,94	0,33	0,43	-

Анализ данных, представленных в таблице 23, приводит к следующим выводам:

- 1) в 2013–2015 гг. доля детей с ВПС статистически значимо увеличилась в группах «местные монголоиды», «европеоиды», «смешанный брак: местные монголоиды/европеоиды», причем, для первых двух комбинаций увеличение произошло как для ВПС, в целом, так и отдельно для сложных и несложных ВПС;
- 2) доля детей с ВПС увеличилась и в группах антропологических типов с участием неместных монголоидов, однако это увеличение оказалось статистически незначимым.

В целом, полученные результаты в части связи частот ВПС с антропологическими типами подтверждают результаты, полученные при поиске таких связей с этнической принадлежностью/национальностью.

Распределение частот выявления ВПС у детей родителей, сгруппированных по признаку пришлости, представлено в таблице 24.

Анализ данных, представленных в таблице 24, свидетельствует о том, что в 2013–2015 гг. по сравнению с 2001–2003 гг. уменьшение доли детей, не имеющих ВПС, и увеличение доли детей с ВПС произошло во всех группах, причем, в группах несмешанных браков – как за счет сложных, так и несложных пороков.

Таблица 24 – Распределение по группам обследованных детей отдельных комбинаций по признаку пришлости родителей в 2001–2003 (687 семей) и в 2013–2015 гг. (1114 семей)

Код	Комбинация	Период	Количество семей	Доля комбинаций (%) по группам обследованных детей				
				1	2А	2Б	2А+2Б	P <sub>1,2AB</sub> =
1	оба местные	2001-03	446	71,1	5,2	23,7	28,9	<0,001
		2013-15	799	41,2	14,4	44,4	58,8	<0,001
		По периодам Р =		0,00	0,00	0,00	0,00	-
2	оба пришлые	2001-03	201	81,1	2,0	16,9	18,9	<0,001
		2013-15	281	51,2	11,7	37,1	48,8	0,636
		По периодам Р =		0,00	0,00	0,00	0,00	-
3	смешанный брак: пришлый/ме стный	2001-03	40	77,5	7,5	15,0	22,5	<0,001
		2013-15	34	41,2	11,8	47,0	58,8	0,143
		По периодам Р =		0,00	0,57	0,00	0,00	-

Таким образом, увеличение частоты вновь выявленных ВПС в 2013–2015 гг. по сравнению с 2001–2003 гг. не связано с какой-либо одной этнической группой/национальностью, антропологическим типом или пришлым населением. Это увеличение произошло практически во всех группах без явного преобладания какой-либо комбинации этих факторов.

По всей видимости, в качестве причины может быть рассмотрено место жительства, возможно, ассоциированное с этнической принадлежностью/национальностью, особенности протекания беременности, вредные привычки родителей или неблагоприятные факторы внешней среды. Влияния этих факторов будут рассмотрены в следующих разделах.

### **3.3 Роль социально-демографических факторов в формировании ВПС у детей, проживающих в Республике Саха (Якутия)**

Как известно, социально-демографические факторы в существенной степени определяют частоту ВПС (см. раздел 1.3). Трудностью является формализация комплекса возможных причин формирования ВПС. Одно из предложенных недавно решений - использование индекса SDI, целесообразность расчета которого была доказана для достаточно широкого спектра решения подобных задач (см. раздел 1.3 рисунки 5, 6, таблицу 2). В этом разделе представлены результаты исследований, проведенные с использованием индекса SDI, и с использованием традиционных показателей.

#### **3.3.1 Социо-демографический индекс SDI и частота ВПС в Республике Саха (Якутия)**

Исходными данными для расчета социо-демографического индекса SDI послужили:

1. В части дохода на душу населения:

а) данные Всемирного банка [123] (см. раздел 2.5, рисунок 10);

б) данные Территориального органа Федеральной службы государственной статистики по Республике Саха (Якутия) (<https://sakha.gks.ru/folder/32339>), объем социальных выплат населению и налогооблагаемых денежных доходов населения в среднем на 1 жителя муниципального района (городского округа) в год в пересчете на доллары США с учетом стоимости доллара на 15 июня соответствующего года, необходимо отметить, что данные Всемирного банка и данные Территориального органа Федеральной службы государственной статистики по Республике Саха (Якутия) не соответствуют друг другу, вследствие использования разной методологии.

2. В части обучения:

а) данные Территориального органа Федеральной службы государственной статистики по Республике Саха (Якутия) (данные переписи населения 2002 г, <https://sakha.gks.ru/folder/39641>; 2010 г, <https://sakha.gks.ru/folder/39644>);

б) данные, полученные в ходе полевых исследований, проведенных в рамках гранта РФФИ №18-05-60035 Арктика, 2021 [34].

3. В части рождаемости населения - данные официальной статистики, находящейся в свободном доступе [31, 32].

Порядок использования данных представлен в разделе 2.5.

При расчете SDI с использованием данных Всемирного банка доход на душу населения жителей Республики Саха (Якутия) считали равным среднедушевому по всей Российской Федерации. Расчетное значение социо-демографического индекса SDI в целом для Республики Саха (Якутия) для периода 2001–2003 гг. составило:

$$\text{SDI (2001-03)} = \sqrt[3]{\ln II * EI * TFR} = \sqrt[3]{0.662 * 0.85 * 0.47} = \sqrt[3]{0.264} = 0.64$$

Для периода 2013–2015 гг. значение составило:

$$\text{SDI (2013-15)} = \sqrt[3]{\ln II * EI * TFR} = \sqrt[3]{0.831 * 0.88 * 0.67} = \sqrt[3]{0.500} = 0.80$$

где: II - индекс подушевого дохода населения, EI - индекс образования, TFR - индекс рождаемости.

Для периода 2001–2003 гг. это соответствовало высокому среднему уровню SDI (<0,8 to ≥0,6), для периода 2013–2015 гг. был подтвержден высокий уровень SDI (≥0,8), ранее определенный для 2017 года (см. раздел 1.3, рисунок 4).

Значения социо-демографического индекса SDI и его компонентов для отдельных зон Республики Саха (Якутия) в 2013–2015 гг. представлены в таблице 25.

Таблица 25 – Значения социо-демографического индекса SDI и его компонентов по социо-территориальным зонам Республики Саха (Якутия) в 2013–2015 гг.

Зоны				
Арктическая, M (S) 1	Промышленная, M (S) 2	Сельскохозяйственная, M (S) 3	Смешанная, M (S) 4	Якутск, M (S) 5
<b>Индекс рождаемости</b>				
19,1 (3,5) p1,2 = 0,00 p1,3 = 0,00	12,9 (0,8) p2,3 = 0,00 p2,4 = 0,00 p2,5 = 0,02	22,7 (1,18) p3,4 = 0,00 p3,5 = 0,00	18,7 (3,0)	16,6 (0,0)
<b>Индекс образования</b>				
0,71 (0,15)	0,82 (0,12)	0,75 (0,15)	0,78 (0,13)	0,88 (0,10)
<b>Доход на душу населения \$ США</b>				
8391 (1183) p1,2 = 0,00 p1,3 = 0,00	15229 (3725) p2,3 = 0,00 p2,4 = 0,02	5466 (536) p3,4 = 0,01 p3,5 = 0,03	9067 (3689)	6877 (0)
<b>SDI</b>				
0,63 (0,06) p1,3 = 0,02	0,58 (0,06)	0,57 (0,05)	0,63 (0,10)	0,54 (0)
<b>Количество ВПС на 1000 родов в год</b>				
8,5	2,7 p2,4 = 0,05 p2,5 = 0,01	9,3	9,9	14,0

Анализ данных, представленных в таблице 25, свидетельствует:

- 1) о том, что в терминах индекса SDI [116] в 2013–2015 гг. в арктической и смешанной зонах зарегистрирован высокий средний уровень, а в промышленной, сельскохозяйственной зонах и в г Якутске - средний уровень социо-демографического статуса;
- 2) о наличии существенных различий индекса рождаемости, дохода на душу населения и SDI, описываемых в терминах Global Burden of Disease Collaborative Network, 2018 [116] в социо-территориальных зонах Республики Саха (Якутия). Следует признать существенные различия частоты впервые выявленных ВПС в разных зонах и - в первую очередь – статистически значимое отличие прочих промышленной зоны, в которой количество впервые выявленных ВПС как в периоде 2001–2003 гг., так и в периоде 2013 - 2015 гг. было минимальным.

Для выявления связи этих параметров проведен корреляционный анализ, основные результаты которого представлены в таблице 26.

Таблица 26 – Коэффициенты корреляции Pearson социо-демографического индекса SDI и его составляющих с частотой ВПС (значения, выделенные шрифтом, статистически значимы,  $p < 0,05$ )

Показатель	Индекс рождаемости	Индекс образования	Доход на душу населения, \$ США	SDI	Количество ВПС на 1000 родов в год
Индекс рождаемости	1,00	–	–	–	–
Индекс образования	<b>-0,83</b>	1,00	–	–	–
Доход на душу населения, \$ США	<b>-0,65</b>	<b>0,70</b>	1,00	–	–
SDI	<b>0,52</b>	<b>-0,52</b>	<b>0,32</b>	1,00	-
Количество ВПС на 1000 родов в год	<b>0,45</b>	<b>-0,38</b>	<b>-0,84</b>	<b>-0,34</b>	1,00

Анализ данных, представленных в таблице 26, приводит к следующим выводам:

- 1) чем больше значение индекса образования, тем меньше индекс, связь сильная;
- 2) чем больше значение индекса рождаемости, тем ниже доход на душу населения, связь средней силы;
- 3) чем больше значение индекса рождаемости, тем выше социо-демографический индекс SDI, связь средней силы;

- 4) чем больше значение индекса рождаемости, тем больше количество ВПС на 1000 родов, связь слабая;
- 5) чем больше значение индекса образования, тем больше доход на душу населения, связь сильная;
- 6) чем больше значение индекса образования, тем меньше значения индекса SDI, связь средней силы;
- 7) чем больше значение индекса образования, тем меньше частота впервые выявленных ВПС, связь слабая;
- 8) чем больше доход на душу населения, тем больше значение социо-демографического индекса SDI, связь слабая;
- 9) чем больше доход на душу населения, тем меньше частота впервые выявленных ВПС, связь сильная;
- 10) чем больше значение социо-демографического индекса SDI, тем меньше частота впервые выявленных ВПС, связь слабая.

В целом, надо признать, что социо-демографический индекс оказался достаточно информативным и вполне заслуженно претендует на ранг интегрального маркера социально-демографического статуса, в значительной мере, определяющего частоту ВПС в популяции: чем больше значение социо-демографического индекса SDI, тем меньше частота впервые выявленных ВПС.

### **3.3.2 Образование родителей и их социальный статус, неполная семья и незарегистрированный брак как факторы риска формирования ВПС у детей, проживающих в Республике Саха (Якутия)**

Результаты моделирования, представленные в разделе 3.1, свидетельствуют о разной значимости отдельных социо-демографических факторов для формирования ВПС у ребенка. Динамика распространенности этих факторов в популяции в

исследованных временных периодах 2001–2003 гг. и 2013–2015 гг. могла бы быть причиной увеличения количества новых случаев ВПС в этих периодах.

С целью оценки значимости этих факторов для формирования ВПС был проведен детальный анализ выявленных при моделировании связей.

Представленные в разделе 3.1 данные выявили ассоциацию возраста родителей с момента родов с вероятностью формирования ВПС. Выявленная ассоциация была непостоянной и - в случае выявления - весьма слабой: возраст матери - на уровне 25 - 17 (см. раздел 3.1, рисунки 13, 14), отца - на уровне 5 (см. раздел 3.1, рисунок 13) из 100 возможных.

Детальное описание возраста родителей детей с ВПС и без ВПС представлено в таблице 27.

В таблице 28 представлены значения возраста родителей с момента родов в разные периоды наблюдения.

Как видно из данных, представленных в таблицах 27- 28 возраст родителей на момент родов в исследованном нами возрастном диапазоне не связан с частотой формирования у ребенка ВПС и с его тяжестью и был одинаковым в исследованные периоды времени.

Вместе с тем некоторое увеличение возраста матерей детей с ВПС в периоде наблюдения 2013–2015 гг. может быть расценено, как тенденция (см. таблицу 28: 28,6 против 27,3,  $p = 0,12$ ), что может объяснить выявленную ранее ассоциацию.

Таблица 27 – Возраст родителей в момент родов детей без ВПС и с ВПС

(n - количество наблюдений, Me - медиана, Q1 - 25-ый процентиль/нижний quartиль, Q3 - 75-ый процентиль/верхний quartиль)

Возраст родителей	Группы обследованных детей						$p^* =$	
	группа 1		группа 2А		группа 2Б			
	n	Me (Q1; Q3)	n	Me (Q1; Q3)	n	Me (Q1; Q3)		

## Продолжение таблицы 27

Возраст матери, лет	1008	27 (22,3; 32,0)	183	26 (22; 33)	625	28 (23; 33)	0,252
Возраст отца, лет	862	29 (25; 36)	154	29 (24; 35)	561	29 (25; 35)	0,915

\*Примечание: р - значимость различий, ранговый критерий Kruskal-Wallis.

Таблица 28 – Возраст родителей в момент родов детей с ВПС и без ВПС в периоды наблюдения 2001–2003 и 2013–2015 гг. (n - количество наблюдений, M - среднее выборочное, S - стандартное отклонение)

Родитель	2001-2003 гг.				2013-2015 гг.			
	Группа 1		Группы 2А+2Б		Группа 1		Группы 2А+2Б	
	n	M (S)	n	M (S)	n	M (S)	n	M (S)
Мать	238	27,3 (6,8)*	72	27,3 (7,1)***	227	28,2 (6,5)*	311	28,6 (6,3)***
Отец	279	27,2 (6,4)**	105	27,4 (7,3)****	264	28,2 (6,6)**	321	27,9 (6,4)****

Примечание: \* - p = 0,15, \*\* - p = 0,08, \*\*\* - p = 0,12, \*\*\*\* - p = 0,53.

Традиционно регистрируемые социальные характеристики, выступавшие в качестве управляющих переменных в прогностических моделях формирования ВПС у ребенка, включали в себя образование и социальную категорию родителей, и семейное положение матери (регистрация брака). Причем, уровень информативности социальной категории матери достигал значений 35 - 100, социальной категории отца - 36 - 100, семейного положения матери - 72 - 90, образования отца - 20 баллов из 100 возможных (см. раздел 3.1, рисунки 13, 14), что предполагает значительно более высокий уровень объясненной дисперсии вероятности формирования ВПС у ребенка, чем, например, возрастом родителей.

Характеристики, включавшиеся в математические модели в качестве управляющих социальных факторов по отношению к вероятности формирования ВПС (см. раздел 3.1), к сожалению, не могут рассматриваться как независимые, что

существенно снижает их прогностическое значение. В таблице 29 представлена корреляционная матрица, свидетельствующая о достаточно тесной связи некоторых из этих характеристик.

Как видно из данных, представленных в таблице 29, достаточно сильная связь выявлена между образованием матери и ее социальной категорией, образованием отца и его социальной категорией, образованием отца и матери.

Таблица 29 – Связь социальных характеристик, включавшихся в математические модели в качестве управляющих переменных по отношению к формированию ВПС у ребенка (ранговая корреляция Spearman)

Характеристика	Образование матери	Социальная категория матери	Образование отца	Социальная категория отца	Зарегистрирован ли брак
Образование матери	1,000	–	–	–	–
Социальная категория матери	<b>-0,484</b>	1,000	–	–	–
Образование отца	<b>0,511</b>	<b>-0,209</b>	1,000	–	–
Социальная категория отца	<b>-0,177</b>	0,300	<b>-0,319</b>	1,000	–
Зарегистрирован ли брак	<b>-0,206</b>	<b>0,159</b>	<b>-0,213</b>	<b>0,131</b>	1,000

Примечание: жирным шрифтом выделены статистически значимые коэффициенты корреляции, ( $p < 0,05$ )

Значительно менее сильная, но статистически значимая связь выявлена между социальной категорией отца и образованием матери, образованием матери и регистрацией брака, социальной категорией матери и образованием отца, социальной категорией матери и регистрацией брака, образованием отца и регистрацией брака, социальной регистрацией отца и регистрацией брака.

В связи с этим для оценки связи социальных характеристик с вероятностью формирования ВПС у ребенка был использован метод отношения шансов.

Образование как отцов, так и матерей в общей совокупности оказалось равномерно распределено между тремя группами ВПС, исключение составило неоконченное высшее образование. Распределение характеристик образованности родителей по периодам наблюдения представлено в таблице 30.

Таблица 30 – Образование отцов и матерей в периоды наблюдения 2001–2003 гг. и 2013–2015 гг. в общей выборке и среди случаев ВПС 2Б группы (%)

Уровень образования	Мать				Отец			
	2001-2003 г.г.		2013-2015 гг.		2001-2003 гг.		2013-2015 гг.	
	Общая группа (n=697)	ВПС 2Б (n=147)	Общая группа (n=1127)	ВПС 2Б (n=479)	Общая группа (n=697)	ВПС 2Б (n=147)	Общая группа (n=1127)	ВПС2 Б (n=479)
Среднее школьное	29,5	21,3	31,1	32,7	30,7	29,1	34,0	35,5
Среднее специальное	31,0	28,3	23,1	19,8	31,8	28,2	27,7	28,1
Неоконченное высшее	9,5	9,4	8,2	9,4	5,3	6,4	6,1	6,1
Высшее	30,0	40,9	37,7	38,1	32,2	36,4	32,1	30,3

Согласно данным, представленным в таблице 30, структура образовательных категорий родителей, была представлена, средним школьным, средним специальным, высшим и не оконченным высшим образованием. В 2001–2003 гг. среди матерей и отцов, вошедших в общую выборку, (n=697) среднее школьное, среднее специальное и высшее образование было распределено относительно равномерно, и составило около 30% (от 29,5% до 32%), незаконченное высшее образование составило от 8,2% до 9,5%. В 2013–2015 гг. в общей выборке родителей (n=1127) наблюдалось снижение доли среднего специального образования (23,1% -

матери, 27,7% - отцы) в структуре образования родителей и увеличение доли высшего образования среди матерей – 37,7%, доля среднего школьного образования составила около 30% (от 31,1% до 34%), незаконченного высшего образования - от 6,1% до 8,2%.

Среди выборочной совокупности матерей с новорожденными 2Б группы, при сравнении двух периодов, (2001–2003 гг., n=147, период 2013–2015 гг., n=479), наблюдалось стойкое сохранение более высокой доли высшего образования по отношению к среднему школьному, среднему специальному образованию, незаконченное высшее образование составило 9,4% совокупно в двух периодах.

Среди отцов, такой тенденции не наблюдалось: в выборочной совокупности ВПС 2Б группы, в 2001–2003 гг. (n=147) доля высшего образования в группе с ВПС 2Б составляла 36,4%, в 2013–2015 гг. (n=479) наблюдалось снижение доли высшего образования до 30,3%. В динамике, за 10 лет наблюдения, по нашим данным, наблюдалось снижение доли среднего специального образования (23,1% - матери, 27,7% отцы) в структуре образования родителей и увеличение доли высшего образования среди матерей – 37,7%, в общей совокупности ВПС. Среди выборочной совокупности ВПС 2Б группы: у матерей наблюдалась сохранение более высокой доли высшего образования по отношению к среднему школьному, среднему специальному образованию, у отцов наблюдалось снижение доли высшего образования.

Связь социальной категории родителей с риском рождения ребенка с ВПС в терминах отношения шансов представлена в таблице 31.

Как видно из данных, представленных в таблице 31, социальные категории отца и матери оказались статистически значимыми предикторами развития ВПС, что полностью подтвердило данные, полученные при математическом моделировании (см. раздел 3.1).

Таблица 31 – Социальная категория родителей и риск рождения ребенка с ВПС по периодам наблюдения

Фактор	Риск	Период наблюдения	ОШ	p
Мать студент ССУЗ	простые ВПС	2001-03	5,94	0,030
Отец госслужащий	простые ВПС	2001-03	0,07	0,027
Отец неработающий	простые ВПС	2001-03	0,16	0,018
Отец студент ССУЗ	простые ВПС	2001-03	0,038	0,037
Отец служащий	2А группа	2001-03	0,03	0,043
Отец неработающий	2А группа	2001-03	0,01	0,017
Отец госслужащий.	2Б группа	2001-03	0,03	0,037
Отец неработающий	2Б группа	2001-03	0,06	0,044
Отец студент ССУЗ	2Б группа	2001-03	0,052	0,025
Отец рабочий	простые ВПС	2013-15	0,48	0,006
Мать рабочая	сложные ВПС	2013-15	3,71	0,025
Мать предприниматель	сложные ВПС	2013-15	10,65	0,010

В 2001–2003 гг. по данным логистической регрессии (категория сравнения – служащие) было выявлено, что риск рождения детей с простыми ВПС был выше у матерей, отнесенных к категории студенты ССУЗ (ОШ = 5,94, 95% ДИ 1,18–29,96, p=0,03) и был ниже у отцов, относящихся к категориям государственных служащих (ОШ = 0,07, 95% ДИ 0,01–0,73, p=0,027), неработающих (ОШ = 0,16, 95% ДИ 0,037–0,74, p=0,018) и студентов ССУЗ (ОШ = 0,0374, 95% ДИ 0,015–0,88, p=0,037).

Анализ по группам показал, что меньший риск рождения детей 2А группы был характерен для отцов, отнесенных к категории «служащих» (ОШ = 0,03, 95%ДИ 0,001–0,90, p=0,043) и «не работающих» (ОШ = 0,01, 95% ДИ 0,001–0,39, p=0,017).

Меньший риск рождения детей 2Б группы был выявлен для отцов, относящихся к «госслужащим» (ОШ = 0,03, 95% ДИ 0,001–0,82,  $p=0,037$ ), «не работающим» (ОШ = 0,06, 95% ДИ 0,004–0,92,  $p=0,044$ ) и студентам ССУЗ (ОШ = 0,052, 95% ДИ 0,004–0,697,  $p=0,025$ ).

В 2013–2015 гг. меньший риск рождения детей с простыми ВПС был характерен для отцов, категории «рабочие» (ОШ = 0,48, 95% ДИ 0,3–0,748,  $p = 0,006$ ), по сравнению с категорией «служащие». Меньший риск рождения детей со сложными ВПС был статистически значимо выше для матерей, категории «рабочие» (ОШ = 3,71, 95% ДИ 1,18–11,69,  $p=0,025$ ) и категории «предприниматели» (ОШ = 10,65, 95% ДИ 1,67–67,79,  $p=0,01$ ).

Результаты оценки риска формирования ВПС в связи с уровнем образования родителей по периодам наблюдения представлены в таблице 32.

Как свидетельствуют данные, представленные в таблице 32, в 2001–2003 гг. фактором риска рождения детей с простыми ВПС явилось наличие высшего образования у матери (ОШ = 3,47, 95% ДИ 1,119–10,76,  $p=0,031$ ). В случае с ВПС, относимыми к группе 2Б, риск рождения ребенка с ВПС оказался ниже для матерей со средним специальным образованием (ОШ = 0,437, 95% ДИ = 0,21–0,897,  $p=0,024$ ). В 2013–2015 гг. риск рождения детей с простыми ВПС был ниже у отцов с незаконченным высшим (ОШ = 0,32, 95% ДИ = 0,119–0,876,  $p=0,026$ ) и высшим образованием (ОШ = 0,486, 95% ДИ 0,29–0,81,  $p=0,006$ ), риск рождения детей со сложными ВПС был выше у матерей с незаконченным высшим образованием (ОШ = 7,06, 95% ДИ = 1,52–32,83,  $p=0,013$ ). Риск рождения детей с ВПС группы 2А был ниже у отцов со средним образованием (ОШ = 0,41, 95% ДИ 0,18–0,92,  $p=0,03$ ), риск рождения детей с ВПС группы 2Б имел тенденцию к повышению у отцов со средним техническим образованием (ОШ = 1,61, 95% ДИ 0,99–2,60,  $p=0,053$ ).

Таблица 32 – Образование родителей и риск рождения ребенка с ВПС по периодам наблюдения

Фактор	Риск по группам	Период наблюдения	ОШ	p
ВО матери	простые ВПС	2001-03	3,47	0,031
ССО матери	2Б группа	2001-03	0,437	0,024
НВО отца	простые ВПС	2013-15	0,32	0,026
ВО отца	простые ВПС	2013-15	0,486	0,006
НВО матери	сложные ВПС	2013-15	7,06	0,013
СО отца	2А группа	2013-15	0,41	0,030
СТО отца	2Б группа	2013-15	1,61	0,053

Примечания: ВО - высшее образование; НВО- не оконченное высшее образование; СО- среднее образование; ССО- среднее специальное образование; СТО- среднее техническое образование.

Дополнительно к выявленному значимым при моделировании признаку «семейное положение матери» (уровень информативности 72 - 90 из возможных 100, см. раздел 3.1., рисунки 13, 14) была отдельно проведена оценка вклада количества родов в анамнезе и наличия полной и неполной семьи в риски формирования ВПС у детей. Результаты представлены в таблице 33.

Представленные в таблице 33 данные свидетельствуют о том, что в 2001–2003 гг. статистически значимым фактором риска рождения детей с простыми ВПС являлась неполная семья ( $\text{ОШ} = 4,84$ , 95% ДИ = 1,01; 23,58,  $p=0,049$ ). Риск рождения ВПС группы 2А не был связан с регистрацией брака (зарегистрированный брак:  $\text{ОШ} = 0,026$ , 95% ДИ 0,0014; 0,456,  $p=0,039$ ; незарегистрированный брак:  $\text{ОШ} = 0,028$ , 95% ДИ 0,0014; 0,56,  $p=0,019$ ), в то время, как для ВПС группы 2Б риск был ниже в семьях с зарегистрированным браком ( $\text{ОШ} = 0,187$ , 95% ДИ 0,036; 0,975,  $p=0,046$ ).

Таблица 33 – Количество родов в анамнезе (КРА), наличие неполной семьи (НПС), зарегистрированный (ЗБ), незарегистрированный брак (НЗБ) и риск рождения ребенка с ВПС по периодам наблюдения

Фактор	Риск рождения ВПС	Период наблюдения	ОШ	p
НПС	простые ВПС	2001-03	4,84	0,049
ЗБ	2А группа	2001-03	0,026	0,039
НЗБ	2А группа	2001-03	0,028	0,019
ЗБ	2Б группа	2001-03	0,187	0,046
НПС	простые ВПС	2013-15	3,09	0,020
КРА	сложные ВПС	2013-15	1,51	0,014
ЗБ	2Б группа	2013-15	0,116	0,004
НЗБ	2Б группа	2013-15	0,108	0,004

В 2013–2015 гг. риск рождения детей с простыми ВПС был высоким в неполных семьях ( $\text{ОШ} = 3,09$ , 95% ДИ 1,19; 8,04,  $p=0,02$ ), риск рождения детей с ВПС группы 2Б был ниже в полных семьях как с зарегистрированным ( $\text{ОШ} = 0,116$ , 95% ДИ 0,024; 0,50,  $p=0,004$ ), так и незарегистрированным браком ( $\text{ОШ} = 0,108$ , 95% ДИ 0,02; 0,5,  $p=0,004$ ). Риск рождения детей со сложными ВПС был высоким у женщин с повторными родами в анамнезе ( $\text{ОШ} = 1,51$ , 95% ДИ 0,02; 0,5,  $p=0,014$ ).

В целом, результаты анализа показали, что риск рождения ребенка с ВПС был наиболее высоким в неполных семьях и при наличии нескольких родов в анамнезе.

Результаты исследования, представленные в этом разделе, подтвердили наличие связей, выявленных при математическом моделировании (см. раздел 3.1), и показали, что социальные факторы имеют существенное значение для прогноза формирования ВПС у детей, проживающих в Республике Саха (Якутия). Возраст родителей в анализированном нами возрастном диапазоне не является фактором риска формирования ВПС у ребенка. Наиболее существенными факторами оказались наличие неполной семьи и незарегистрированный брак, социальная категория родителей. В выборке сложных ВПС факторами риска формирования ВПС у ребенка оказались наличие родов в анамнезе и социальная категория матери.

Факторами, снижающими риск формирования ВПС у ребенка, оказались работа государственным служащим, наличие высшего и неполного высшего образования, учеба в ССУЗ и отсутствие официальной работы.

Существенных различий в социальной структуре, потенциально увеличивающих вероятность формирования ВПС в 2013–2015 гг. по сравнению с 2001–2003 гг., выявлено не было.

### **3.4 Состояние здоровья беременной и характеристики течения беременности как факторы риска формирования ВПС у ребенка**

Математическое моделирование, проведенное на первом этапе исследования, подтвердило известные связи характеристик состояния здоровья беременной и особенностей течения беременности с вероятностью формирования ВПС у ребенка.

Представленные в разделе 3.1 данные свидетельствуют о том, что некоторые характеристики в существенной степени определяли риск формирования ВПС, практически постоянно включаясь в прогностические модели в качестве управляющих переменных. В частности, показано влияние гестоза (21 - 68 баллов, рис 13), анемии беременной (59 баллов, рисунок 13), наличия хронических заболеваний у беременной (57 баллов, рисунок 14), отягощенного акушерского анамнеза (15 – 48 баллов, рисунок 13-14), алкоголизации беременной/матери (39 баллов, рисунок 14), возраста матери на момент рождения ребенка (18 - 25 баллов, рисунок 13-14), наличие фетоплацентарной недостаточности (23 балла, рисунок 13), наличие артериальной гипертензии у беременной (22 балла, рисунок 14), порядкового номера родов (21 балл, рисунок 13), табакокурения беременной (19 баллов, рисунок 14). Эти факторы, в отличии от, например, непостоянно включавшихся в модели известных вредных факторов внешней среды в месте постоянного проживания (6 баллов, рисунок 14) или возраста отца в момент родов (4 балла, рисунок 13), несомненно должны быть включены в список факторов риска

формирования ВПС у ребенка. Что касается факторов, нерегулярно включавшихся в прогностические модели и не оказавших заметного влияния на риск формирования ВПС у ребенка – например, наличие инфекционных болезней во время беременности (15 баллов, рисунок 13) или порядковый номер беременности (11 баллов, рисунок 13), - то надо признать, что их низкий ранг может быть обусловлен трудностями регистрации и кодирования.

В данном разделе представлены результаты более детального исследования связей, выявленных на этапе математического моделирования.

В таблице 34 представлены результаты выявления связи рождения ребенка с ВПС с количеством предшествующих беременностей и родов, сроком гестации при родах, массой и длиной тела новорожденного. Использован ранговый однофакторный дисперсионный анализ Kruskal – Wallis.

Представленные в таблице 34 данные, подтверждают данные математического моделирования в части положительной связи количества предшествующих беременностей и вероятности рождения ребенка с ВПС ( $p= 0,007$  при сравнении групп 2А и 2Б попарно с контрольной), срока гестации к родам (при сравнении группы 2А с контрольной). Закономерно и выявление связи малой массы и длины тела новорожденного с более высокой вероятностью выявления ВПС у ребенка ( $p <0,001$ ).

Необходимо отметить, однако, что медианные значения массы тела у детей с ВПС были ниже стандартных значений средней массы доношенного ребенка, но соответствовали срокам гестации на момент рождения. Медианный показатель массы тела составил в контрольной группе ( $n=1010$ ) 2500 г, во 2А группе ( $n=184$ ) 2330 г, во 2Б группе ( $n=626$ ) 2980 г. Медианные значения длины тела у детей составили: в 1 группе ( $n=1001$ ) 48 см, во 2А группе ( $n=184$ ) 47 см, во 2Б группе ( $n=624$ ) 50 см. Из всей выборочной совокупности, медианные значения показателей срока гестации, массы тела, длины тела составили: в 1 группе – 2500 г, 48 см при сроке гестации 36 недель беременности, во 2А группе – 2330 г, 47 см, при сроке

гестации 35,5 недель беременности, во 2Б группе - 2980, 50 см, при сроке 38 недель беременности.

Таблица 34 – Срок гестации при рождении, количество предшествующих беременностей и родов, масса и длина тела новорожденного как факторы риска формирования ВПС (пояснения в тексте)

Показатель	Контрольная группа		Группа 2А		Группа 2Б		P
	n	Me (Q1; Q3)	n	Me (Q1; Q3)	n	Me (Q1; Q3)	
Количество беременностей	1006	2 (1; 4)	184	2 (1; 4)	626	2 (1; 4)	0,144
Количество родов	1001	1 (1; 2)	184	2 (1; 2)	622	2 (1; 3)	<b>0,007</b>
Неделя гестации	1006	36 (33; 40)	184	35,5 (32; 40)	626	38 (35; 40)	<b>&lt;0,001</b>
Масса тела новорожденного, г	1010	2500 (1900; 3300)	184	2330 (1700; 3371)	626	2980 (2150; 3550)	<b>&lt;0,001</b>
Длина тела новорожденного, см	1001	48 (45; 52)	184	47 (43; 51)	624	50 (46; 53)	<b>&lt;0,001</b>

Исходя из полученных результатов можно предположить, что, снижение срока гестации, веса при рождении, длины тела не может быть четко ассоциировано с риском рождения ВПС, наоборот, по результатам анализа медианные значения веса, длины при рождении и срока гестации приближенных к стандартным значениям доношенного ребенка наблюдались в группе детей с выраженным гемодинамическими проявлениями сердечной недостаточности (группа 2Б:

медианные значения веса и длины при рождении - 2980, 50 см, медианные значения срока гестации 38 недель).

Поскольку зарегистрированные нами различия в значимости количества предшествующих беременностей и количество предшествующих родов (11 баллов против 21 балла, см. раздел 3.1, рисунок 13, отсутствие статистически значимых различий для количества беременностей и наличие статистически значимого различия для количества родов см. таблицу 34) не имели объяснения, проведен более детальный анализ этих связей. Некоторые результаты представлены в таблице 35.

Таблица 35 – Порядковый номер беременности как фактор риска формирования ВПС у ребенка

Порядковый номер беременности	Доля в общем количестве беременностей в группе (%)			р
	Контрольная группа (n=1006)	Группа 2А (n=184)	Группа 2Б (n=626)	
1	36,4	32,6	33,5	p(к-2А, Б) > 0,40
2	21,3	20,7	17,6	p(к-2А) = 0,95 p(к-2Б) = 0,14
3	13,0	13,0	15,5	p(к-2Б) = 0,09
4	9,9	11,4	11,7	p(к-2А, Б) > 0,20
5 и более	19,4	22,3	21,7	p(к-2А, Б) > 0,13

Представленные в таблице 35 данные подтверждают результаты математического моделирования: порядковый номер беременности не входит в список факторов риска формирования ВПС у ребенка.

Анализ связи отягощенного акушерского анамнеза с вероятностью формирования ВПС у ребенка был проведен по категориям: «медицинский аборт», «самопроизвольный выкидыш на ранних сроках беременности (до 12 недель)»,

«оперативные роды в анамнезе» комбинация этих категорий и «остальные факторы ОАА», куда вошли: «неразвившаяся беременность», «летальный исход после рождения ребенка в возрасте до 3 месяцев», «недоношенность в анамнезе», «прерывание беременности по медицинским показаниям», «антенатальная гибель плода», «мертворожденность». Некоторые результаты представлены в таблице 36.

Таблица 36 – Отягощенный акушерский анамнез как фактор риска формирования ВПС у ребенка

Категории отягощенного акушерского анамнеза	Доля в общем количестве обследованных по группам (%)			р
	Контрольная группа (n=1006)	Группа 2А (n=184)	Группа 2Б (n=626)	
нет отягощающих факторов	50,8	47,8	44,7	$p(\kappa-2A) = 0,45$ $p(\kappa-2B) = 0,02$
самопроизвольное прерывание на ранних сроках	7,2	3,3	6,1	$p(\kappa-2A) = 0,04$ $p(\kappa-2B) = 0,43$
медицинский аборт	22,4	23,9	19,5	$p(\kappa-2A) = 0,55$ $p(\kappa-2B) = 0,34$
медицинский аборт и самопроизвольное прерывание	5,1	8,1	4,3	$p(\kappa-2A) = 0,10$ $p(\kappa-2B) = 0,35$
медицинский аборт и оперативные роды	3,0	3,3	2,9	$p(\kappa-2A) = 0,94$ $p(\kappa-2B) = 0,96$
оперативные роды	2,4	2,2	3,0	$p(\kappa-2A) = 0,97$ $p(\kappa-2B) = 0,20$
прочее*	9,1	11,4	19,5	$p(\kappa-2A) = 0,39$ $p(\kappa-2B) = 0,00$

Примечание: \* — неразвившаяся беременность, летальный исход после рождения ребенка в возрасте до 3 месяцев, недоношенность в анамнезе, антенатальная гибель плода.

Данные, представленные в таблице 36 свидетельствуют о том, что около половины случаев в каждой группе не ассоциировались с наличием отягощенного

акушерского анамнеза, но в группе 2Б количество случаев с неотягощенным акушерским анамнезом было значимо меньше ( $p=0,02$ ).

Таблица 37 – Гестационная артериальная гипертензия и/или отеки беременной, преэклампсия, фетоплацентарная недостаточность, анемия беременных, угроза прерывания беременности как факторы риска формирования ВПС у ребенка

Наличие фактора	Доля в общем количестве беременностей в группе (%)			p
	Контрольная группа (n=1013)	Группа 2А (n=184)	Группа 2Б (n=626)	
есть гипертензия и/или отеки	27,8	26,1	31,6	$p(\text{к-2А}) = 0,58$ $p(\text{к-2Б}) = 0,09$
есть преэклампсия	77,8	71,2	71,4	<b><math>p(\text{к-2А})= 0,04</math></b> <b><math>p(\text{к-2Б})= 0,00</math></b>
есть фетоплацентарная недостаточность	35,1	44	34	<b><math>p(\text{к-2А})= 0,02</math></b> $p(\text{к-2Б}) = 0,68$
есть анемия беременных	54,1	44,8	55,3	<b><math>p(\text{к-2А})= 0,01</math></b> $p(\text{к-2Б}) = 0,69$
есть угроза прерывания беременности	37,3	38,0	38,8	$p(\text{к-2А}) = 0,80$ $p(\text{к-2Б}) = 0,42$

Увеличение доли случаев с отягощенным анамнезом было обеспечено практически только категорией «прочее», в которую вошли не развившаяся беременность, летальный исход после рождения в возрасте до 3-х месяцев,

недоношенность в анамнезе и антенатальная гибель плода. Необходимо отметить, что фактор «самопроизвольное прерывание беременности на ранних сроках» в группе 2А встречался даже реже, чем в контрольной ( $p=0,04$ ).

Результаты оценки связи гестационной артериальной гипертензии и/или отеков беременных (случаи с протеинурией и без протеинурии совместно), а также преэклампсии с наличием ВПС у ребенка представлены в таблице 37.

Данные, представленные в таблице 38, свидетельствуют об отсутствии связи гестационной артериальной гипертензии и/или отеков беременных с формированием ВПС у ребенка. Выявлена статистически значимая связь преэклампсии с формированием ВПС у ребенка, причем, эта связь прослеживается как для группы 2А, так и для группы 2Б ( $p=0,04$ ,  $p=0,00$ , соответственно). Выявлена связь фетоплацентарной недостаточности с риском формирования ВПС группы 2А ( $p=0,02$ ). Выявлена связь анемии беременных с риском формирования ВПС группы 2А у ребенка, причем, наличие анемии уменьшает этот риск ( $p=0,01$ ).

Результаты оценки риска рождения ребенка с ВПС в случае ожирения, сахарного диабета 2 типа, артериальной гипертензии, хронических заболеваний почек (пиелонефрит, гломерулонефрит, врожденные аномалии), щитовидной железы (эутиреоидный зоб, аутоиммунный тиреоидит, узловой зоб, гипотиреоз, тиреотоксикоз), эпилепсии, выявленных у женщины до беременности, представлены в таблице 38.

Данные, представленные в таблице 38 свидетельствуют об отсутствии связи исследованных заболеваний матери с риском формирования ВПС у ребенка. Можно отметить лишь тенденцию к наличию связи пороков группы 2Б с заболеваниями щитовидной железы, весьма распространенными в популяции Республики Саха (Якутия).

Таблица 38 – Некоторые заболевания женщины, выявленные до беременности как факторы риска формирования ВПС у ребенка

Наличие фактора	Доля в общем количестве беременностей в группе (%)			p
	Контрольная группа (n=1013)	Группа 2А (n=184)	Группа 2Б (n=627)	
есть ожирение	5,8	3,8	5,3	p(к-2А) =0,28 p(к-2Б) = 0,39
есть сахарный диабет	1,9	3,8	1,9	p(к-2А) =0,10 p(к-2Б) =1,00
есть артериальная гипертензия	7,6	9,2	8,1	p(к-2А) =0,65 p(к-2Б) = 0,95
есть болезнь почек	41,2	42,9	40,2	p(к-2А) = 0,61 p(к-2Б) = 0,69
есть патология щитовидной железы	0,6	0,0	1,8	p(к-2А) = 0,17 p(к-2Б) = 0,09
есть эпилепсия	1,2	1,6	1,3	p(к-2А) = 0,24 p(к-2Б) =0,87

Достаточно детально исследована связь инфекционных заболеваний беременной женщины с вероятностью формирования ВПС у ребенка. В структуре инфекционных факторов среди всех исследуемых случаев (1824) преобладали ОРВИ на ранних сроках беременности (до 12 недель) -11%. ОРВИ в срок 28 и более недель беременности зарегистрирована у 4,4% беременных, хронический вирусный гепатит В – у 1,6%, ОРВИ на всех сроках беременности -у 1,0%, вирусный гепатит С - у 0,7% беременных. Поскольку прочие виды инфекций регистрировали редко, их включили в совместную группу. Некоторые результаты представлены в таблице 39.

Таблица 39 – Инфекционные экзогенные факторы как факторы риска формирования ВПС у ребенка

Наличие фактора	Доля в общем количестве беременностей в группе (%)			p
	Контрольная группа (n=1013)	Группа 2А (n=184)	Группа 2Б (n=627)	
нет инфекций	79,5	85,3	75,4	p(к-2А) =0,11 p(к-2Б) = 0,02
ОРВИ до 12 недели беременности	9,4	10,3	13,7	p(к-2А) =0,67 p(к-2Б) = 0,00
ОРВИ после 27 недели беременности	4,7	2,2	4,5	p(к-2А) = 0,07 p(к-2Б) =0,35
ОРВИ на всех сроках беременности неоднократно	1,1	0,0	1,1	p(к-2А) = 0,17 p(к-2Б) =1,00
вирусный гепатит В	1,6	1,1	1,8	p(к-2А) =0,35 p(к-2Б) = 0,87
вирусный гепатит С	0,8	0,5	0,6	p(к-2А) = 0,26 p(к-2Б) = 0,86
сифилис перенесенный или рецидивирующий	2,9	0,6	2,9	p(к-2А) = 0,12 p(к-2Б) =1,00

Данные, представленные в таблице 39, свидетельствуют о том, что инфекционные заболевания у беременных женщин группы 2А регистрировали несколько чаще (на уровне слабой тенденции), а у женщин группы 2Б – реже, чем в контрольной группе ( $p=0,02$ ). Единственная статистически значимая связь получена для ОРВИ, зарегистрированной до 12 недели беременности ( $p=0,00$ ). ОРВИ, зарегистрированная после 27 недели беременности обусловливала увеличение вероятности выявления ВПС у ребенка на уровне выраженной тенденции ( $p=0,07$ ). Прочие факторы не были значимо связаны с риском обнаружения ВПС у ребенка.

Нами была сделана попытка выявить связь некоторых неинфекционных факторов с риском формирования ВПС у детей. В качестве таких факторов выступали наличие вредностей на работе родителей, прием контрацептивов,

противосудорожных препаратов, антибиотиков до наступления беременности и на сроках беременности до 12 недель, отравление угарным газом. Некоторые результаты представлены в таблице 40.

Данные, представленные в таблице 40 свидетельствуют об отсутствии связей исследованных факторов с риском выявления ВПС у ребенка.

Таблица 40 – Некоторые неинфекционные факторы как факторы риска формирования ВПС у ребенка

Наличие фактора	Доля в общем количестве беременностей в группе (%)			p
	Контрольная группа (n=1013)	Группа 2А (n=184)	Группа 2Б (n=627)	
факторы отсутствуют	96,5	97,8	97,3	p(к-2А) =0,19 p(к-2Б) =0,68
прием контрацептивов до 12 недели беременности	0,6	1,1	0,5	p(к-2А) =0,47 p(к-2Б) =0,80
прочие	1,6	1,1	1,8	p(к-2А) =0,35 p(к-2Б) =0,87

Таким образом, результаты исследований, представленные в этом разделе, в целом, подтверждают известные литературные данные и детализируют результаты проведенного ранее математического моделирования.

### **3.5 Некоторые аспекты генетической детерминации формирования ВПС у детей в Республике Саха (Якутия)**

В этом разделе представлены некоторые результаты исследования генетической предрасположенности к формированию ВПС в популяции Республики Саха (Якутия).

В качестве априорных факторов риска рассмотрены частота выявления ВПС в структуре множественных пороков развития и генетических синдромов у детей, а также ассоциация наличия ВПС у ребенка с наличием ВПС у родственников в анамнезе.

В качестве генетических синдромов в исследованной выборке (всего выявлены у 1,3% из выборки 1824 новорожденных) фигурировали синдром Down (0,4% всей выборки), синдром Dandy-Walker (0,2%), синдром Edwards (0,2%), 3М-синдром (0,1%), врожденный адреногенитальный синдром (0,1%), прочие синдромы (0,6%). Некоторые результаты представлены в таблице 41.

Таблица 41 – ВПС в структуре множественных пороков развитии генетических синдромов у детей и ассоциация наличия ВПС у ребенка с наличием ВПС у родственников

Наличие фактора	Доля в общем количестве новорожденных в группе (%)			р
	Контрольная группа (n=1013)	Группа 2А (n=184)	Группа 2Б (n=627)	
есть множественные пороки развития	3,7	7,1	7,0	p(к-2А) =0,07 <b>p(к-2Б) =0,01</b>
есть генетические синдромы	0,7	1,6	2,2	p(к-2А) =0,24 p(к-2Б) =0,09
есть ВПС у родственников	2,7	0,6	7,5	p(к-2А) =0,12 <b>p(к-2Б) =0,00</b>

Как видно из данных, представленных в таблице 41, наличие множественных пороков развития, генетических синдромов у ребенка либо выявление при сборе анамнеза наличия ВПС у родственников является фактором риска обнаружения ВПС у ребенка либо на уровне тенденции (пороки группы 2А для множественных пороков развития, пороки группы 2Б для генетических синдромов), либо на уровне

доказанной статистической значимости (пороки группы 2Б при множественных пороках развития и при наличии ВПС у родственников).

Попытка выявить ассоциацию высокого риска обнаружения ВПС у ребенка при наличии конкретного генетического синдрома оказалась безуспешной. Вместе с тем, было выявлено, что относительная частота синдрома Down, как и синдрома Dandy-Walker была выше в группе 2Б и 2А при сравнении с контрольной группой, а синдром Edwards встречался чаще в группе 2Б. Этнически-ассоциированный с якутской популяцией синдром 3М и врожденный адреногенитальный синдром были зарегистрирован только в контрольной группе. Прочие синдромы чаще были зарегистрированы в группах 2Б и 2А при сравнении с контрольной группой.

Поиск связи наличия отдельных вариантов пороков сердца с ВПС у детей не проводили в связи с отсутствием таких детальных описаний в анамнестических источниках.

Следует отметить, что при сравнении прогностической значимости наличия ВПС у каждого из родителей выяснилось, что отношение риска выявления ВПС у ребенка при наличии ВПС у матери ребенка и при наличии ВПС у отца ребенка для якутской популяции составляет 22:1.

## ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные в ходе исследования результаты, в целом, подтверждают известные данные об увеличении распространенности ВПС в Республике Саха (Якутия) в последние годы. Нами достоверно установлено, что в период с 2001–2003 по 2013–2015 гг. в Республике Саха (Якутия) количество ВПС увеличилось с 10,5 до 44,4 на тысячу новорожденных ( $p=0,00$ ), причем за счет как простых, так и сложных форм ВПС (см. главу 3.1, таблицу 9).

Официальные данные ежегодной отчетности, явившиеся основанием для планирования данного исследования, зарегистрировали распространенность врожденных аномалий на 1000 детского населения 22,2, 21,6 и 21,2 и ВПР системы кровообращения 7,7, 7,5 и 7,7 для 2003, 2004 и 2005 гг., соответственно [31], а также распространенность врожденных аномалий 29,5, 28,7 и 31,1 и ВПР системы кровообращения 12,2, 11,0 и 13,6 для 2013, 2014 и 2015 гг., соответственно [32].

Кроме очевидного увеличения распространенности как, в целом, врожденных аномалий развития, так и, в частности, врожденных пороков развития системы кровообращения, существенная доля которых представлена ВПС, интерес представляет и изменение доли ВПР системы кровообращения в структуре врожденных аномалий. Если в 2003–2005 гг. доля ВПР системы кровообращения составляла 35–36%, то в 2013–2015 гг.– уже 38–44%.

Сама динамика значений указывает на малую вероятность обусловленности такого роста только улучшением диагностических возможностей: во-первых, рост зарегистрирован по всей группе врожденных аномалий развития, а не только в подгруппе ВПР системы кровообращения, что, практически, сводит к минимуму предположительный эффект, например, более широкого внедрения ультразвуковых методов исследования в клиническую практику, во-вторых, никаких кардинальных изменений ни в процедурах диагностики, ни в техническом оснащении педиатрической службы Республики Саха (Якутия) в рассмотренном периоде

зарегистрировано не было. Все кардинальные изменения произошли значительно раньше.

Более того, по данным доклада «О состоянии здоровья населения и организации здравоохранения в Республике Саха (Якутия) по итогам деятельности за 2021 год» [15], зарегистрирован дальнейший рост распространенности врожденных аномалий развития (см. таблицу 42).

Таблица 42 – Динамика распространенности врожденных аномалий (пороков развития), деформаций и хромосомных нарушений у детей в Республике Саха (Якутия) в 2019–2021 гг.

Показатель	Распространенность по годам		
	2019	2020	2021
В структуре первичной заболеваемости всего населения (на 100 тысяч)	-	171,5	231,6
В структуре первичной заболеваемости детей в возрасте до 17 лет (на 100 тысяч детского населения)	-	604,8	828,2
В структуре заболеваемости детей в возрасте до 1 года (на 1000 детского населения)	76,6	54,4	113,0
В структуре первичной инвалидности детского населения в возрасте 0–3 лет (%)	10,6	12,0	13,2

При темпе прироста первичной заболеваемости всего населения Республики Саха (Якутия) по классу заболеваний «Врождённые аномалии (пороки развития), деформации и хромосомные нарушения», составившей всего за 1 год - с 2020 г. по 2021 г. +35% достигнув значения 231,6 на 100 тысяч населения, сравнение с показателями для населения Российской Федерации в целом и для населения

Дальневосточного федерального округа также не в пользу Республики Саха (Якутия) (2021 г.: Российская Федерация - 172,8, Дальневосточный федеральный округ - 167,9 на 100 тысяч населения) [15].

За это же время первичная заболеваемость детей в возрасте 0-14 лет в Республике Саха (Якутия) по классам «Болезни системы кровообращения» и «Врожденные аномалии (пороки развития), деформации и хромосомные нарушения» увеличилась на 34,6% и на 33,6%, соответственно, выйдя на уверенное 5-6-е место после новообразований, болезней костно-мышечной системы, болезней крови и кроветворных органов, болезней глаза и его придаточного аппарата. При этом, показатель первичной заболеваемости по классу «Врожденные аномалии (пороки развития), деформации и хромосомные нарушения» в 2021 году был выше показателя для Российской Федерации в целом на 5,5% [15].

Учитывая то, что одним из классов заболеваний, лидирующих по положительной динамике – в том числе, и в детской популяции - является класс «Новообразования», естественно было предположить, что причиной увеличения первичной заболеваемости по классу «Врожденные аномалии (пороки развития), деформации и хромосомные нарушения» в том числе - и увеличения количества впервые выявленных ВПС могло быть наличие неблагоприятных факторов внешней среды.

Наши результаты показали отсутствие связи вероятности обнаружения ВПС у ребенка с документированным наличием неблагоприятных факторов внешней среды, ассоциируемых с добычей, хранением и транспортировкой полезных ископаемых, промышленным производством и прочими видами человеческой деятельности, сопряженными с загрязнением окружающей среды. Более того, в районах/улусах, относящихся к промышленной зоне Республики Саха (Якутия), количество ВПС было минимальным, а увеличение в рассматриваемом временном периоде – статистически не значимым ( $p=0,14$ , см. раздел 3.1, таблицу 9).

Для популяции Республики Саха (Якутия) в список факторов риска формирования ВПС у ребенка уверенно вошли социо-демографические факторы, включая этническую принадлежность.

Математическое моделирование в качестве управляющих факторов по отношению к факту выявления ВПС у ребенка в периоде новорожденности определило (по убывающей в баллах выше 50) комбинацию антропологических типов матери/отца в смешанных браках (100), комбинацию по признаку пришлости матери/отца в смешанных браках (99), национальность отца (87), национальность матери (63), место постоянного жительства «национальный наслег» (60), место жительства «район (улус)» (59) (см. раздел 3.1, рисунок 11 или иерархию значимости управляющих переменных, представленных на рисунке 14). Неудовлетворительные уровни ошибки гипер- и особенно – гиподиагностики, не позволяющие практически использовать модели, основанные на комбинациях этих факторов, не отменяют необходимости включения их в список факторов риска формирования ВПС у детей, поскольку они уверенно включались в большинство классификационных деревьев.

Нами было выявлено, что вероятность формирования ВПС у ребенка определяется не просто этнической группой/национальностью и/или антропологическим типом, но этнической группой/национальностью, ассоциированной с определенным местом постоянного проживания (см раздел 3.2, таблицы 20, 21).

Учитывая наличие подтвержденных нами для якутской популяции ассоциаций вероятности формирования сложных ВПС с наследственным компонентом (см. раздел 3.5), выявленные нами связи вероятности формирования ВПС с этнической принадлежностью/национальностью и местом постоянного проживания семьи с достаточно высокой степенью надежности указывают на большую значимость «эффекта основателя» в условиях низкой плотности населения и, предположительно, широкого распространения гомолокальных и близкородственных браков в некоторых регионах республики.

Несколько неожиданно, социальные факторы оказались значимыми детерминантами вероятности формирования ВПС у ребенка в Республике Саха (Якутия). Так, социальная категория матери (не работает, служащая, рабочая, учащаяся и пр.) (100), оказалась даже выше по значимости, включавшихся в комбинации с этим признаком гестоза 2 половины беременности (68), анемии беременной (58) и места жительства «национальный наслег» (56). В комбинации с характеристиками течения беременности социальные факторы детерминировали вероятность формирования ВПС в значительно большей степени, чем даже, например, угроза прерывания беременности, фетоплацентарная недостаточность, инфекционные болезни во время беременности, вредные факторы неинфекционного характера во время беременности (профессиональные вредности, прием лекарственных средств и пр.) (см. раздел 3.1, рисунок 12). Единственным объяснением этой находки может быть только ассоциация социальных факторов с прочими факторами, включавшимися в эти модели. Очевидно, что при этом социальный фактор выступал в качестве интегральной характеристики, тем самым увеличивая свою значимость относительно прочих, выступавших как частные.

Интересно, что в оба исследованных временных периода одним из важнейших факторов риска рождения детей с ВПС оказалось рождение ребенка в неполной семье. Полная семья явилась фактором с низким риском рождения ВПС: при этом отсутствие официального брака существенно не влияло на риск рождения ВПС. В выборке ВПС 2А и 2 Б группы зарегистрированный брак и незарегистрированный брак оказались факторами, с низким риском рождения ВПС. Эти данные согласуются с исследованием Сафиуллиной А.Р.: неполная семья оказалась наиболее значимым из социально-экономических факторов, влияющих на риски ВПС [44].

Перечисленные факторы оказались разнонаправленными и не укладываются в единую очевидную концепцию. Считается, что с социально-экономической точки зрения наибольшее значение имеет материальное положение, связанное с социальным положением [29, 51, 147]. Можно предположить, что указанная в

медицинской карте социальная категория не была связана напрямую с реальным социально-экономическим положением семьи.

Сделанные выводы, по сути, подтверждает выявленную в последние годы ассоциацию социо-демографического статуса страны/региона проживания семьи и вероятности формирования ВПС у ребенка (см. обзор литературы в разделе 1.3). Выполненные исследования показали, что социо-демографический индекс SDI оказался достаточно информативным и вполне заслуженно претендует на ранг интегрального маркера социально-демографического статуса, в значительной мере, определяющего частоту ВПС в популяции: чем больше значение социо-демографического индекса SDI, тем меньше частота впервые выявленных ВПС.

По результатам исследования было показано, что в терминах индекса SDI в 2013–2015 гг. в арктической и смешанной зонах зарегистрирован высокий средний уровень, а в промышленной, сельскохозяйственной зонах и в г Якутске - средний уровень социо-демографического статуса. Также было показано, что использование при расчете SDI данных Всемирного банка и данных Территориального органа Федеральной службы государственной статистики по Республике Саха (Якутия) не изменяет итоговых оценок социально-демографического статуса и не деформирует паттерна ассоциаций в части вероятности формирования ВПС у детей, несмотря на то, что в основе расчета SDI лежат разные методологии.

## ВЫВОДЫ

1. В период с 2001–2003 по 2013–2015 гг. в Республике Саха (Якутия) существенно увеличилось количество ВПС всех типов: всего - с 10,5 до 44,4 на тысячу новорожденных в год ( $p=0,00$ ); нетяжелых - с 8,5 до 38,3 на 1000 новорожденных в год ( $p = 0,00$ ); тяжелых - с 2 до 6,1 на тысячу новорожденных в год ( $p=0,02$ ).

2. Этническая принадлежность/национальность родителей связана с вероятностью формирования ВПС всех типов, независимо от тяжести клинической картины и прогноза. Выявленный низкий уровень связи может быть обусловлен регистрацией этнической принадлежности/национальности по самоопределению без верификации по фенотипическим признакам, не проводившейся по этическим соображениям, что предполагает высокую вероятность наличия в действительности более сильной связи.

3. Проживание в промышленной зоне, как и наличие профессиональных вредностей у родителей, не увеличивает вероятности формирования ВПС у ребенка.

Эта вероятность увеличивается в случае проживания семьи в труднодоступных районах Республики Саха (Якутия), в национальных районах/улусах, в поселках с численностью населения до 2500 человек, причем, комплекс характеристик этнической принадлежности/ национальности и места проживания детерминирует сам факт формирования ВПС, а не его тяжесть.

4. Социальные факторы имеют существенное значение для прогноза вероятности формирования ВПС у детей, проживающих в Республике Саха (Якутия). Наиболее существенными факторами оказались наличие неполной семьи и незарегистрированный брак, социальная категория родителей. В случае тяжелых ВПС факторами риска оказались наличие большого количества родов в анамнезе и социальная категория матери. Факторами, снижающими риск формирования ВПС у

ребенка, оказались работа государственными служащими, наличие высшего и неполного высшего образования, учеба в ССУЗ и отсутствие официальной работы.

Увеличение частоты выявления ВПС в 2013–2015 гг. по сравнению с 2001–2003 гг. не обусловлено изменением социальной структуры Республики Саха (Якутия).

5. Индекс SDI является удовлетворительным маркером вероятности формирования ВПС как в Республике Саха (Якутия) в целом, так и в ее районах. В терминах ранговой корреляции Pearson, связь значения SDI с частотой всех типов ВПС описывалась коэффициентом -0,34 ( $p < 0,05$ ). Связь отдельных компонентов индекса SDI с частотой всех типов ВПС описывалась коэффициентами (все  $p < 0,05$ ): «доход на душу населения» =-0,84, «индекс образования» =-0,38, «индекс рождаемости» = +0,45.

6. Значение индекса SDI свидетельствует о том, что в 2013–2015 гг. в арктической и смешанной зонах зарегистрирован высокий средний уровень, а в промышленной, сельскохозяйственной зонах и в г Якутске - средний уровень социо-демографического статуса, что не позволяет считать увеличение частоты ВПС в этом периоде следствием негативных социально-демографических тенденций.

7. Сведения о наличии в анамнезе неразвивающейся беременности, недоношенности, антенатальной гибели плода и смерти ребенка в возрасте до 3-х месяцев существенно ( $p=0,02$ ) увеличивали вероятность формирования тяжелых ВПС, фетоплацентарная недостаточность ( $p=0,02$ ) и анемия беременных ( $p=0,01$ ) – несложных ВПС, а преэклампсия – как сложных ( $p=0,00$ ), так и несложных ( $p=0,04$ ) ВПС.

8. Наличие множественных ВПР у ребенка и ВПС у родственников существенно ( $p=0,01$ ,  $p=0,00$ , соответственно) увеличивает вероятность формирования только тяжелых по течению и прогнозу ВПС.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Полученные результаты целесообразно использовать при формировании состава выездных бригад и их инструментального обеспечения при планировании профилактических медицинских осмотров в труднодоступных регионах Республики Саха (Якутия), в национальных районах/улусах, в частности – в Анабарском, Булунском, Верхне- и Нижнеколымском, Момском и Кобяйском.
2. При перспективном планировании работы педиатрической и детской кардиологической службы рекомендуется рассчитывать социо-демографический индекс SDI за предыдущий год как по отдельным зонам, так и в целом по Республике Саха (Якутия) и принимать во внимание выявленную нами корреляцию его значения, а также значений его компонентов с вероятностью частоты ВПС у новорожденных.
3. Полученные результаты необходимо использовать при семейном консультировании особенно в национальных районах/улусах, наслегах и поселках, в частности, в Анабарском, Булунском, Верхне- и Нижнеколымском, Момском и Кобяйском.
4. Семьи, имеющие в анамнезе сведения о наличии не развивающейся беременности, недоношенности, преэклампсии, антенатальной гибели плода и смерти ребенка в возрасте до 3-х месяцев, а также о наличии ВПС у родственников, подлежат отдельному учету в связи с высокой вероятностью формирования тяжелых ВПС у ребенка.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ - артериальная гипертензия

АДКР - Ассоциация детских кардиологов России

АЛА - атрезия легочной артерии

АП - артериальный проток

АТК - атрезия триkuspidального клапана

АЭ - аномалия Эбштейна

БСК - болезни системы кровообращения

ВО - высшее образование;

ВПС - врожденный(е) порок(и) сердца

ВПР - врожденный(е) порок(и) развития

ВУЗ - высшее учебное заведение

ГАГ - гестационная артериальная гипертензия

ГАУ РС (Я) «Республиканская больница №1 - Национальный центр медицины»

Государственное автономное учреждение Республики Саха (Якутия) - «Республиканская больница №1- Национальный центр медицины»

ГБУ РС (Я) «ЯРКБ» – Государственное бюджетное учреждение Республики Саха (Якутия) «Якутская республиканская клиническая больница».

ДГ - допплерография

ДИ - доверительный интервал

ДМЖП - дефект межжелудочковой перегородки

ДМПП - дефект межпредсердной перегородки

ДОМСПЖ - двойное отхождение магистральных сосудов от правого желудочка

ЕЖ - единственный желудочек

ЗП - заболевания почек

ЗЩЖ - заболевания щитовидной железы

КА - коарктация аорты

КМНС - коренные малочисленные народы Севера

ЛПУ - лечебно-профилактическое учреждение

МЖП - межжелудочковая перегородка

МПП - межпредсердная перегородка

МПР - множественные пороки развития

НВО - не оконченное высшее образование

ОАА - отягощенный акушерский анамнез

ОАВК - общий атриовентрикулярный канал

ОАП - открытый артериальный проток

ОАС - общий артериальный ствол

ОРВИ - острые респираторные вирусные инфекции.

ОШ - отношение шансов

ПДА - прерывистая дуга аорты

ПМК - пролапс митрального клапана

РС (Я) - Республика Саха (Якутия)

СА - стеноз аорты

СГЛОС - синдром гипоплазии левых отделов сердца

СД - сахарный диабет

СЛА - стеноз легочной артерии

СКВ - системная красная волчанка

СН - сердечная недостаточность

СО - среднее образование;

ССО - среднее специальное образование;

ССУЗ - среднее специальное учебное заведение

СТО - среднее техническое образование

ТАДЛВ - тотальный аномальный дренаж легочных вен

ТМС - транспозиция магистральных сосудов

ТФ - Тетрада Фалло

УПБ - угроза прерывания беременности

ФАП - функционирующий артериальный проток

ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова» -

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего

образования «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова»

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский

университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации - Федеральное

государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

«Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский

университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем» -

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Якутский научный

центр комплексных медицинских проблем»

ФК - функциональный класс

ФПН - фетоплацентарная недостаточность

ЧАДЛВ - частичный аномальный дренаж легочных вен

ЭхоКГ - эхокардиография

NYHA - New York Heart Association, Нью-Йоркская ассоциация кардиологов

TORCH синдром - Toxoplasmosis, Other Agents, Rubella, Cytomegalovirus, Herpes

Simplex синдром

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агаджанян, Н.А. Общие и частные вопросы адаптации человека к условиям Севера / Н.А. Агаджанян, А.И. Елфимов, А.С. Сагитова. — Магадан: СВНЦ ДВО РАН, 2007. — 208 с.
2. Агбалян, Е.В. Состояние здоровья населения села Антипаута Ямало-Ненецкого автономного округа как индикатор качества среды обитания [Электронный ресурс] / Е.В. Агбалян, Е.В. Шинкарук // Живые и биокосные системы. — 2015. — №14. — Режим доступа: <http://www.jbks.ru/archive/issue-14/article-7>.
3. Административно-территориальное деление Якутии [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://ru.wikipedia.org/wiki/>.
4. Аномалии и пороки развития сердца у детей коренного населения гыданской тундры / Н.Н. Дмитриченко, М.Ю. Рожкова, Т.В. Ткаченко, Н.И. Фисун // Сибирский медицинский журнал. — 2011. — Т. 26, № 3. — С. 51–53.
5. Ассоциация детских кардиологов России. Клинические рекомендации [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://cardio-rus.ru/recommendations/all/?page=1>.
6. Астафьев, В.А. Загрязнение атмосферного воздуха и заболеваемость населения Республики Саха (Якутия) / В.А. Астафьев, О.А. Ушкарева, Н.П. Семенова // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. — 2013. — Т. 94, №6. — С. 92–96.
7. Бабенко, Л.Г. Этно-социальные особенности заболеваемости ожирением и сахарным диабетом населения Европейского Севера / Л.Г. Бабенко, Е.Р. Бойко // Известия Коми научного центра УрО РАН. — 2010. — № 2. — С. 32–39.
8. Банк данных о социально-экономическом положении коренных малочисленных народов Севера ЯНАО за 2009 год [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://adm.yanao.ru>.
9. Белозеров, Ю.М. Детская кардиология / Ю.М. Белозеров. — М.: МЕДпресс-информ, 2004. — 597 с.

10. Распространенность врожденных пороков сердца у детей на современном этапе / Ю.М. Белозеров, Л.В. Брегель, В.М. Субботин // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2014. — № 6. — С. 7–11.
11. Бойко, Е.Р. Физиолого-биохимические основы жизнедеятельности человека на Севере / Е.Р. Бойко. — Екатеринбург: УрО РАН, 2005. — 191 с.
12. Буганов, А.А. Ямальский регион: проблемы здоровья / А.А. Буганов. — Надым, 2005. — 44 с.
13. Григорович, И.Н. Алкогольный синдром плода / И.Н. Григорович, И.И. Мебелова, М.З. Никула // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2006. — Т. 51, № 1. — С. 10–13.
14. Догадин, С.А. Ожирение и сахарный диабет у мужчин и женщин коренного населения Эвенкии / С.А. Догадин, К.Г. Ноздрачев // The Bulletin of the Siberian branch of the Russian Academy of the Medical Sciences: Thesis of the 13th international congress on circumpolar health. — Novosibirsk, 2006. — Р. 69–70.
15. Доклад «О состоянии здоровья населения и организации здравоохранения в Республике Саха (Якутия) по итогам деятельности за 2021 год». — Якутск, 2022. — 159 с.
16. Жученко, Л.А. Распространенность и структура врожденных пороков сердечно-сосудистой системы у детей до 1 года / Л.А. Жученко, Е.А. Шестопалова, Н.П. Бочков // Мед. генетика. — 2006. — № 1. — С. 20–22.
17. Жученко, Л.А. Профилактика врожденных пороков развития у плода и новорожденного посредством применения фолиевой кислоты в периконцептивном периоде: обоснование, методика, перспективы/ Л.А. Жученко // Альманах клинической медицины. — 2002. — №5. — С. 185–191.
18. Зелинская, Д.И. Детская инвалидность / Д.И. Зелинская, Л.С. Балева. — М.: Мед., 2001. — С. 34–47.

19. Ибрагимова, А.И. Клинические данные о генотоксическом действии ионизирующей радиации / А.И. Ибрагимова // Рос. вестн. перинат. и педиатрии. — 2003, № 6. — С. 51–55.
20. Итоги Всероссийской переписи населения 2010 г. [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://sakha.gks.ru/folder/39644>.
21. Кашина, М.А. Репродуктивное здоровье женщин коренных национальностей Крайнего Севера Красноярского края и заболеваемость новорожденных: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.33 / Кашина Марина Анатольевна. — Красноярск, 2009. — 124 с.
22. Клинико-эпидемиологическое обоснование и определение факторов риска рождения детей с TORCH-синдромом / Т.В. Осьмирко, Л.В. Лялина, В.О. Атласов [и др.] // Медицинский альманах. — 2015. — Т. 40, № 5. — С. 75–79.
23. Кобылина, О.В. Сравнительный анализ факторов риска развития ишемического инсульта в якутской этнической группе / О.В. Кобылина, Т.Я. Николаева // Якутский медицинский журнал. — 2008. — № 1. — С. 8–11.
24. Козько, В.Н. Клинические аспекты врожденной и приобретенной цитомегаловирусной инфекции / В.Н. Козько, Н.Г. Ганжа, Е.В. Козько // Врачебная практика. — 2000. — № 5. — С. 25–27.
25. Кривова, Н.А. Антиоксидантная активность плазмы крови уaborигенов низкогорья и среднегорья Южного Алтая / Н.А. Кривова, Е.А. Чанчаева // Физиология человека. — 2011. — № 2. — С. 60–65.
26. Куценко, С.А. Основы токсикологии / С.А. Куценко. — СПб.: Фолиант, 2004. — 720 с.
27. Медведева, С.В. Анализ факторов риска врожденных пороков сердца у детей и подростков Амурской области / С.В. Медведева, Т.В. Заболотских, Н.Б. Данилова // Амурский медицинский журнал. — 2016. — Т. 14, № 2. — С. 44–47.

28. Медико-социальная значимость врожденных пороков развития / Г.И. Заборовский, Е.М. Тищенко, Н.В. Шетик, Д.С. Шпак // Журнал ГрГМУ. — 2006, № 3. — С. 35–36.
29. Мутафьян О.А. Пороки и малые аномалии сердца у детей и подростков. — СПб., 2005. — С. 129–319.
30. Население Якутии [Электронный ресурс]. — Режим доступа: [https://ru.wikipedia.org/wiki/Население\\_Якутии](https://ru.wikipedia.org/wiki/Население_Якутии).
31. Основные показатели деятельности педиатрической службы РС (Я) за 2001–2005 гг.: Стат. сб. / ГУ ЯРМИАЦ МЗ РС (Я). — Якутск, 2006. — 61 с.
32. Основные показатели здоровья матери и ребенка РС (Я) за 2011–2015 гг.: Стат. сб. / ГБУ РС (Я) «ЯРМИАЦ». — Якутск, 2016. — 187 с.
33. Особенности состояния антиоксидантной системы у здоровых лиц основных этнических групп Прибайкалья / Л.И. Колесникова, М.А. Даренская, Л.А. Гребенкина [и др.] // Вопросы питания. — 2012. — Т. 81, № 3. — С. 46–51.
34. Отчет по Гранту РФФИ №18-05-60035 Арктика «Комплексное медико-биологическое изучение состояния здоровья и характеристика генофонда коренных народов арктических районов Якутии». — Якутск, 2021. — 143с.
35. Охотникова, И.М. Значение внутриутробной вирусной инфекции в органной патологии детей грудного возраста / И.М. Охотникова, В.А. Агейкин, Л.С. Лозовская // Медицинский научный и учебно-методический журнал. — 2001. — № 5. — С. 81–87.
36. Полиморфизм генов фолатного цикла в семьях с привычным невынашиванием беременности, пороками развития плода и анэмбрионией / И.Н. Фетисова, Л.П. Перетятко, Ж.А. Дю [и др.] // Вестник РУДН, серия Медицина. — 2009. — № 6. — С. 11–18.
37. Про- и антиоксидантный статус у подростков тофов и европеоидов / Л.И. Колесникова, М.А. Даренская, В.В. Долгих [и др.] // Известия Самарского НЦ РАН. — 2010. — Т. 12, № 1,7. — С. 1687–1691.

38. Проблема адаптации человека к экологическим и социальным условиям Севера / отв. ред. Е. Р. Бойко. — СПб.: Политехника-сервис, 2009. — 264 с.
39. Пузырев, В.П. Наследственные болезни у якутов / В.П. Пузырев, Н.Р. Максимова // Генетика. — 2008. — Т. 44, № 10. — С. 1317–1324.
40. Распространенность и структура болезней у детей разных этнических групп, проживающих на территории Тофаларии Восточной Сибири / В.В. Долгих, С.В. Дутова, В.А. Шенин [и др.] // Бюллетень ВСИЦ СО РАМН. — 2010. — Т. 71, №1. — С. 67–71.
41. Региональная заболеваемость врожденными пороками сердца в связи с загрязнением атмосферного воздуха промышленными выбросами / К.И. Насырова, Л.М. Миролюбов, Ю.Б. Калиничева [и др.] // Практическая медицина. — 2008. — Т. 28, № 4. — С. 72–74.
42. Роль производственных факторов риска в формировании репродуктивных эффектов у работников никелевых предприятий крайнего севера / А.Н. Никанов, Л.В. Талыкова, И.И. Рочева [и др.] // Экология человека. — 2009. — № 6. — С. 44–46.
43. Саперова, Е.В. Врожденные пороки сердца у детей: распространенность, факторы риска, смертность / Е.В. Саперова, И.В. Вахлова // Вопросы современной педиатрии. — 2017. — Т.16, №2. — С.126–133.
44. Сафиуллина, А.Р. Анализ факторов риска развития врожденных септальных пороков сердца [Электронный ресурс] / А.Р. Сафиуллина, Л.В. Яковлева // Современные проблемы науки и образования. — 2012, №4. — Режим доступа: [www.science-education.ru/104-6678](http://www.science-education.ru/104-6678).
45. Сипягина, А.Е. Особенности формирования врожденных пороков развития у детей из семей ликвидаторов радиационной аварии / А.Е. Сипягина // Рос. вестн. перинат. и педиатрии. — 2005. — № 2. — С. 53–56.

46. Скляр, Е.К. Роль внутриутробной инфекции в механизмах формирования врожденных пороков развития / Е.К. Скляр // Бюл. сиб. медицины. — 2005. — № 1. — С. 80–84.
47. 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, серия Медицина. — 2009. — № 5. — С. 54–63.
48. Современные представления о механизмах развития кардиоваскулярной патологии у детей раннего возраста / Н.П. Котлукова, Е.Г. Левченко, А.А. Давыдовская [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2003. — № 3. — С. 28–33.
49. Соколовская, Т.А. Роль алкоголизации родителей в развитии патологии у потомства / Т.А. Соколовская // Сборник материалов XVI съезда педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии», Москва, 16–19 февр. 2009. — М., 2009. — С. 367–368.
50. Тихонова, О.С. Внутриутробные инфекции как фактор риска развития послеоперационных осложнений новорожденных с критическими врожденными пороками сердца: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.05 / Тихонова Оксана Сергеевна. — М., 2010. — 20 с.
51. Турица, А.А. Врожденные пороки сердца у детей (эпидемиология, принципы профилактики): дис. ... канд. мед. наук: 14.00.30; 14.00.09 / Турица Анна Анатольевна. — М., 2001. — 130 с.
52. Тырылгин, М.А. Проблемы охраны здоровья населения Крайнего Севера / М.А. Тырылгин. — Новосибирск: Наука, 2008. — С. 23–26.
53. Фефелова, В.В. Вопросы происхождения монголоидов Сибири и влияние отдаленных последствий аутбридинга на предрасположенность этих популяций к заболеваниям / В.В. Фефелова // The Bulletin of the Siberian branch of the

- Russian Academy of the Medical Sciences: Thesis of the 13th international congress on circumpolar health. — Novosibirsk, 2006. — P. 88–89.
54. Черкасов, Н.С. Заболевания сердца у новорожденных и детей раннего возраста / Н.С. Черкасов. — Астрахань: Феникс, 2009. — 268 с.
  55. Шарыкин, А.С. Врожденные пороки сердца. Руководство для педиатров, кардиологов, неонатологов / А.С. Шарыкин. — М.: Теремок, 2005. — 384 с.
  56. Шарыкин, А.С. Врожденные пороки сердца. Руководство для педиатров, кардиологов, неонатологов / А.С. Шарыкин. — 2-е изд. — М.: Бином, 2009. — С. 97.
  57. Юлиш, Е.И. Врожденные и приобретенные TORCH-инфекции у детей / Е.И. Юлиш, А.П. Волосовец. — Донецк: Регион, 2005. — 216 с.
  58. Юлиш, Э.И. Роль цитомегаловирусной инфекции в этиологии врожденных пороков сердца у детей первого года жизни / Э.И. Юлиш, Л.А. Иванова, А.Г. Степанова // Педиатрия, акушерство и гинекология. — 2002. — № 6. — С. 56.
  59. Яковлева С.Я. Дефицит 21-гидроксилазы надпочечников: распространенность генетических маркеров у детей коренных народностей Крайнего Севера и организация скрининг-диагностики в Республике Саха (Якутия): автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.09; 14.00.33 / Яковлева Светлана Яновна. — СПб., 2008. — 22 с.
  60. A compromised maternal vitamin D status is associated with congenital heart defects in offspring / M.P.H. Koster, L.van Duijn, Y.H.M. Krul-Poel [et al.] // Early Hum Dev. — 2018. — Vol. 117. — P.50–56.
  61. A HAND2 loss-of-function mutation causes familial ventricular septal defect and pulmonary stenosis / Y.M. Sun, J. Wang, X.-B. Qiu, [et al.] // G3 (Genes | Genomes | Genetics). — 2016. — Vol. 6, N 4. — P. 987–992.

62. A novel MEF2C loss-of-function mutation associated with congenital double outlet right ventricle / C.X. Lu, W. Wang, Q. Wang [et al.] // *Pediatr Cardiol.* — 2018. — Vol. 39, N 4. — P. 794–804.
63. A novel mutation of GATA4 (K300T) associated with familial atrial septal defect / J. Chen, B. Qia, J. Zhao [et al.] // *Gene.* — 2016. — Vol. 575, N 2, Pt 2. — P. 473–477.
64. A novel NR2F2 loss-of-function mutation predisposes to congenital heart defect / X.H. Qiao, Q. Wang, J. Wang [et al.] // *Eur J Med Genet.* — 2018. — Vol. 61, N 4. — P. 197–203.
65. Advances in the genetics of congenital heart disease: a clinician’s guide / G.M. Blue, E.P. Kirk, E. Giannoulatou [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* — 2017. — Vol. 69, N 7. — P. 859–870.
66. Air pollution and congenital heart defects / K. Agay-Shay, M. Friger, S. Linn [et al.] // *Environ Res.* — 2013. — Vol. 124. — P. 28–34.
67. Alsaad, A.M. Exposure to fluconazole and risk of congenital malformations in the offspring: A systematic review and meta-analysis / A.M. Alsaad, Y.C. Kaplan, G. Koren // *Reprod Toxicol.* — 2015. — Vol. 52. — P. 78–82.
68. Ambient air pollution and birth defects in Brisbane, Australia [Электронный ресурс] / C.A. Hansen, A.G. Barnett, B.B. Jalaludin, G.G. Morgan // *PLoS ONE.* — 2009. — Vol. 4. — P. e5408. — Режим доступа: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0005408>.
69. Ambient air pollution and cardiovascular malformations in Atlanta, Georgia, 1986–2003 / M.J. Strickland, M. Klein, A. Correa [et al.] // *Am J Epidemiol.* — 2009. — Vol. 169. — P.1004–1014.
70. Ambient air pollution and risk of congenital anomalies in England, 1991–1999 / H. Dolk, B. Armstrong, K. Lachowycz [et al.] // *Occup Environ Med.* — 2010. — Vol. 67. — P. 223–227.

71. American Academy of Pediatrics Committee on Genetics. Health supervision for children with Down syndrome [Электронный ресурс] // Pediatrics. — 2001. — Vol. 107, N 2. — P. 442–449. — Режим доступа: <https://doi.org/10.1542/peds.107.2.442>
72. Andersen, T.A. Of mice and men: molecular genetics of congenital heart disease / T.A. Andersen, K.L. Troelsen, L.A. Larsen // Cell Mol Life Sci. — 2013. — Vol. 71, N 8. — P. 1327–1352.
73. Ankyrin repeat domain 1: a novel gene for cardiac septal defects / Y. Yang, Y. Xia, Y. Wu [et al.] // J Gene Med. — 2019. — Vol. 21, N 4. — P. e3070.
74. Association between GATA-4 mutations and congenital cardiac septal defects in Han Chinese patients / M.W. Chen, Y.-S. Pang, Y. Guo [et al.] // Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi. — 2009. — Vol. 37, N 5. — P. 409–412.
75. Association between maternal exposure to ambient air pollution and congenital heart disease: a register-based spatiotemporal analysis / P. Dadvand, J. Rankin, S. Rushton, T.P. Mulloli // Am J Epidemiol. — 2011. — Vol. 173. — P. 171–182.
76. Association between MTHFR C677T polymorphism and congenital heart disease. A family-based meta-analysis / Z. Li, Y. Jun, R. Zhong-Bao [et al.] // Herz. — 2015. — Vol. 40, Suppl 2. — P. 160–167.
77. Association of TBX5 gene polymorphism with ventricular septal defect in the Chinese Han population / C.X. Liu, A.-D. Shen, X.-F. Li [et al.] // Chin Med J. — 2009. — Vol. 122, N 1. — P. 30–34.
78. Ben-Haroush, A. Epidemiology of gestational diabetes mellitus and its association with Type (2) diabetes / A. Ben-Haroush, Y. Yogev, M. Hod // Diabet Med. — 2004. — Vol. 21. — P. 103–113.
79. Birth prevalence of congenital heart defects in Norway 1994-2009 – a nationwide study / E. Leirgul, T. Fomina, K. Brodwall [et al.] // Am Heart J. — 2014. — Vol. 168, N 6. — P. 956–964.

80. Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systematic review and meta-analysis / D. van der Linde, E.E.M. Konings, M.A. Slager [et al.] // J Am Coll Cardiol. — 2011. — Vol. 58, N 21. — P. 2241–2247.
81. Bouma, B.J. Changing landscape of congenital heart disease / B.J. Bouma, B.J. Mulder // Circ Res. — 2017. — Vol. 120, N 6. — P. 908–922.
82. Bukowski, J. Critical review of the epidemiologic literature regarding the association between congenital heart defects and exposure to trichloroethylene / J. Bukowski // Crit Rev Toxicol. — 2014. — Vol. 44, N 7. — P. 581–589.
83. Campbell, K.H. Congenital heart defects in twin gestations / K.H. Campbell, J.A. Copel, B.M. Ozan // Minerva Ginecol. — 2009. — Vol. 61, N 3. — P. 239–244.
84. Cardiac homeobox gene NKX2-5 mutations and congenital heart disease: associations with atrial septal defect and hypoplastic left heart syndrome / D.A. Elliott, E.P. Kirk, T.Yeoh [et al.] // J Am Coll Cardiol. — 2003. — Vol. 41, N 11. — P. 2072–2076.
85. CASZ1 loss-of-function mutation associated with congenital heart disease / R.T. Huang, S. Xue, J. Wang [et al.] // Gene. — 2016. — Vol. 595, N 1. — P. 62–68.
86. Chaix, M.A. Genetic testing in congenital heart disease: a clinical approach / M.A. Chaix, G. Andelfinger, P. Khairy // World J Cardiol. — 2016. — Vol. 8, N 2. — P. 180–191.
87. Chorioamnionitis and Patent Ductus Arteriosus: A Systematic Review and Meta-Analysis / H.W. Park, Y.-S. Choi, K.S. Kim, S.-N. Kim // PLoS One. — 2015. — Vol. 10, N 9. — P. e0138114.
88. Chromosome microarray testing for patients with congenital heart defects reveals novel disease causing loci and high diagnostic yield / J. Geng, J. Picker, Z. Zheng [et al.] // BMC Genomics. — 2014. — Vol. 15, N 1. — P. 1127.
89. Congenital heart defects and fetal alcohol spectrum disorders / L. Burd, E. Deal, R. Rios [et al.] // Congenit Heart Dis. — 2007. — Vol. 2, N 4. — P. 250–255.

90. Congenital heart disease and genetics syndromes: new insights into molecular mechanisms / G. Calgani, M. Unolt, M.C. Digilio [et al.] // Expert Rev Mol Diagn. — 2017. — Vol. 17, N 9. — P. 861–870.
91. Congenital heart disease: current knowledge about causes and inheritance / G.M. Blue, E.P. Kirk, G.F. Sholler [et al.] // MJA. — 2012. — Vol. 197. — P. 155–159.
92. Contribution of rare inherited and de novo variants in 2871 congenital heart disease probands / S.C. Jin, J. Homsy, S. Zaidi [et al.] // Nat. Genet. — 2017. — Vol. 49, N 11. — P. 1593–1601.
93. Correlation between birth defects and dietary nutrition status in a high incidence area of China / B.Y. Zhang, T. Zhang, L.-M. Lin [et al.] // Biomed Environ Sci. — 2008. — Vol. 21, N 1. — P. 37–44.
94. Correlation between congenital heart defects and maternal copper and zinc concentrations / H. Hu, Z. Liu, J. Li, [et al.] // Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. — 2014. — Vol. 100, N 12. — P. 965–972.
95. Costain, G. The importance of copy number variation in congenital heart disease / G. Costain, C.K. Silversides, A.S. Basset // NPJ Genom Med. — 2016. — Vol. 1. — P. 16031.
96. De novo mutations in histone-modifying genes in congenital heart disease / S. Zaidi, M. Choi, H. Wakimoto [et al.] // Nature. — 2013. — Vol. 498, N 7453. — P. 220–223.
97. Diabetes and congenital heart defects: a systematic review, meta-analysis, and modeling project / R.M. Simeone, O.J. Devine, J.A. Marcinkevage [et al.] // Am J Prev Med. — 2015. — Vol. 48, N 2. — P. 195–204.
98. Dietary intake of B-vitamins in mothers born a child with a congenital heart defect / A.C. Verkleij-Hagoort, J.H.M. de Vries, N.T.C. Ursem [et al.] // Eur J Nutr. — 2006. — Vol. 45, N 8. — P. 478–486.

99. Digilio, M.C. What is new in genetics of congenital heart defects? / M.C. Digilio, B. Marino // *Front Pediatr.* — 2016. — Vol. 4. — P. 120.
100. Do multivitamin supplements attenuate the risk for diabetes-associated birth defects? / A. Correa, L. Botto, Y. Liu [et al.] // *Pediatrics.* — 2003. — Vol. 111, N 5, Pt 2. — P.1146–1151.
101. Echocardiographic evaluation of asymptomatic parental and sibling cardiovascular anomalies associated with congenital left ventricular outflow tract lesions / M.B. Lewin, K.L. McBride, R. Pignatelli [et al.] // *Pediatrics.* — 2004. — Vol. 114, N 3. — P. 691–696.
102. Emery and Rimoin's principles and practice of medical genetics / editors J. Burn [et al.]. — 4<sup>th</sup> ed. — London: Churchill Livingstone, 2002. — P. 1239–1272.
103. Environmental Risk Factors and Congenital Heart Disease: An Umbrella Review of 165 Systematic Reviews and Meta-Analyses with More Than 120 Million Participants / T.N. Zhang, Q.-J. Wu, Y.-S. Liu [et al.] // *Front. Cardiovasc. Med.* — 2021. — Vol. 8. — P. 640729.
104. Epidemiology of congenital heart disease in India / R. Dixit, S.K. Rai, A.K. Yadav [et al.] // *Congenit Heart Dis.* — 2015. — Vol. 10, N 5. — P. 437–446.
105. Epigenetic mechanisms underlying maternal diabetes-associated risk of congenital heart disease / M. Basu, J.-Y. Zhu, S.L. Haye [et al.] // *JCI Insight.* — 2017. — Vol. 2, N 20. — P. e95085.
106. Ethnic and socioeconomic variation in incidence of congenital heart defects / R.L. Knowles, D. Ridout, S. Crowe [et al.] // *Arch Dis Child.* — 2017. — Vol. 102. — P. 496–502.
107. Executive summary: heart disease and stroke statistics – 2014 update: a report from the American Heart Association / A.S. Go, D. Mozaffarian, V.L. Roge [et al.] // *Circulation.* — 2014. — Vol. 129, N 3. — P. 399–410.

108. Familial atrial septal defect and sudden cardiac death: identification of a novel NKX2-5 mutation and a review of the literature / S.G. Ellesoe, M.M. Johansen, J.V. Bjerre [et al.] // Congenit Heart Dis. — 2016. — Vol. 11, N 3. — P. 283–290.
109. Familial recurrence of congenital heart disease: an overview and review of the literature / G. Calcagni, M.C. Digilio, A. Sarkozy [et al.] // Eur J Pediatr. — 2007. — Vol. 166, N 2. — P. 111–116.
110. GATA4 mutations in 357 unrelated patients with congenital heart malformation / T.L. Butler, G. Esposito, G.M. Blue [et al.] // Genet Test Mol Biomarkers. — 2010. — Vol. 14, N 6. — P. 797–802.
111. Genetic and environmental risk factors in congenital heart disease functionally converge in protein networks driving heart development / K. Lage, S.C. Greenway, J.A. Rosenfeld [et al.] // Proc Natl Acad Sci. — 2012. — Vol. 109. — P. 14035–14040.
112. Genetic and genomics in congenital heart disease: a clinical review / A. Saliba, A.C.V. Figueiredo, J.E. Baroneza [et al.] // J Pediatr (Rio J). — 2020. — Vol. 96, N 3. — P. 279–288.
113. Genetic basis for congenital heart defects: current knowledge: a scientific statement from the American Heart Association Congenital Cardiac Defects Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young: endorsed by the American Academy of Pediatrics / M.E. Pierpont, C.T. Basson, D.W. Jr Benson [et al.] // Circulation. — 2007. — Vol. 115, N 23. — P. 3015–3038.
114. Genetics of congenital heart disease: The glass half empty / A. Fahed, B.D. Gelb, J.G. Seidman, C.E. Seidman // Circulation Research. — 2013. — Vol. 112, N 4. — P. 707–720.
115. Global birth prevalence of congenital heart defects 1970–2017: updated systematic review and meta-analysis of 260 studies / Y. Liu, S. Chen, L. Zühlke [et al.] // Int J Epidemiol. — 2019. — Vol. 48, N 2. — P. 455–463.

116. Global Burden of Disease Collaborative Network. Global Burden of Disease Study 2017 (GBD 2017) Results [Электронный ресурс]. — Seattle, United States: Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME), 2018. — Режим доступа: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>.
117. Global Burden of Disease Collaborative Network. Global Burden of Disease Study 2019 (GBD 2019). Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 [Электронный ресурс] // Lancet. — 2020. — Vol. 396, N 10258. — P. 1204–1222. — Режим доступа: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30925-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30925-9).
118. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [Электронный ресурс] // Lancet. — 2018. — Vol. 392, N 10159. — P. 1736–1788. — Режим доступа: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32203-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32203-7).
119. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 315 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE), 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 [Электронный ресурс] // Lancet. — 2016. — Vol. 388, N 10053. — P. 1603–1658. — Режим доступа: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31460-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31460-X).
120. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [Электронный ресурс] // Lancet. — 2018. — Vol. 392, N 10159. — P. 1789–1858. — Режим доступа: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32279-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32279-7).
121. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 [Электронный ресурс] // Lancet. — 2016. —

- Vol. 388, N 10053. — P. 1459–1544. — Режим доступа: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31012-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31012-1).
122. Global, regional, and national time trends in mortality for congenital heart disease, 1990–2019: An age-period-cohort analysis for the Global Burden of Disease 2019 study [Электронный ресурс] / S. Zhanhao, Z. Zou, S.I. Hay // eClinical Medicine. — 2022. — Vol. 43. — Режим доступа: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101249>
123. GNI per capita, PPP - Russian Federation. International Comparison Program, World Bank. World Development Indicators database, World Bank. Eurostat-OECD PPP Programme [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://data.worldbank.org/indicator/NY.GNP.PCAP.PP.CD?end=2020&locations=RU&start=1990>.
124. Heart disease and stroke statistics — 2007 update / W. Rosamond, K. Flegal, G. Friday [et al] // Circulation. — 2007. — Vol. 115, N 5. — P. e69–e171.
125. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: a report from the American Heart Association / D. Mozaffarian, E.J. Benjamin, A.S. Go [et al.] // Circulation. — 2016. — Vol. 133, N 4. — P. e38–360.
126. Human Development Report 2007/2008. Calculating the human development indices. Technical Note 1 [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://hdr.undp.org/>.
127. Human Development Report 2013. The Rise of the South Human Progress in a Diverse World. Technical notes. Calculating the human development indices — graphical presentation: 1-8 [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.undp.org/>.
128. Human exposure to environmental contaminants and congenital anomalies: a critical review / W.G. Foster, J.A. Evans, J. Little [et al.] // Crit Rev Toxicol. — 2016. — Vol. 47, N 1. — P. 59–84.
129. Identification of TBX5 mutations in a series of 94 patients with tetralogy of Fallot / A. Baban, A.V. Postma, M. Marini [et al.] // Am J Med Genet A. — 2014. — Vol. 164A, N 12. — P. 3100–3107.

130. Impact of prenatal risk factors on congenital heart disease in the current era / A. Fung, C. Manlhiot, S. Naik [et al.] // J Am Heart Assoc. — 2013. — Vol. 2, N 3. — P. e000064.
131. Incidence of congenital heart disease in Beijing, China / X.Y. Yang, X.-F. Li, X.-D. Lü, Y.-L. LIU // Chin Med J (Engl). — 2009. — Vol. 122, N 10. — P. 1128–1132.
132. Is maternal smoking during pregnancy associated with an increased risk of congenital heart defects among offspring? A systematic review and meta-analysis of observational studies / D. Zhang, H. Cui, L. Zhang [et al.] // J Matern Fetal Neonatal Med. — 2016. — Vol. 30, N 6. — P. 645–657.
133. Kalisch-Smith, J.I. Environmental risk factors for congenital heart disease / J.I. Kalisch-Smith, N. Ved, D.B. Sparrow // Cold Spring Harbor Perspect Biol. — 2020. — Vol. 12. — P. a037234.
134. Kaufman, J.S. Considerations for use of racial/ethnic classification in etiologic research / J.S. Kaufman, R.S. Cooper // Am. J. Epidemiol. — 2001. — Vol. 154, N 4. — P. 291–298.
135. Krasuski, R.A. Congenital heart disease epidemiology in the United States: blindly feeling for the charging elephant / R.A. Krasuski, T.M. Bashore // Circulation. — 2016. — Vol. 134, N 2. — P. 110–113.
136. Lee, L.J. Maternal smoking during pregnancy and the risk of congenital heart defects in offspring: a systematic review and metaanalysis / L.J. Lee, P.J. Lupo // Pediatr Cardiol. — 2013. — Vol. 34, N 2. — P. 398–407.
137. Left ventricular outflow tract obstruction: should cardiac screening be offered to first-degree relatives? / W.S. Kerstjens-Frederikse, G.J. Du Marchie Sarvaas, J. S. Ruiter [et al.] // Heart. — 2011. — Vol. 97, N 15. — P. 1228–1232.
138. Li, Y. An update on the molecular diagnosis of congenital heart disease: focus on loss-of-function mutations / Y. Li, Y. Yang // Expert Rev Mol Diagn. — 2017. — Vol. 17, N 4. — P. 393–401.

139. Lin, A.E. Genetic epidemiology of cardiovascular malformations / A.E. Lin, H.H. Ardinger // Prog Pediatr Cardiol. — 2005. — Vol. 20, N 2. — P. 113–126.
140. Luteijn, J.M. Influenza and congenital anomalies: a systematic review and meta-analysis / J.M. Luteijn, M.J. Brown, H. Dolk // Hum Reprod. — 2014. — Vol. 29, N 4. — P. 809–823.
141. Martinelli, M. C677T variant form at the MTHFR gene and CL/P: a risk factor for mothers? / M. Martinelli, L. Scapoli, F. Pezzetti // Am. J. Med. Genet. — 2001. — Vol. 98, N 4. — P. 357–360.
142. Maternal cigarette smoking and congenital heart defects / A. Correa, D.M. Levis, S.C. Tinker, J.D. Cragan // J Pediatr. — 2015. — Vol. 166. — P. 801–804.
143. Maternal exposure to ambient air pollutants and risk of congenital anomalies / J. Rankin, T. Chadwick, M. Natarajan [et al.] // Environ Res. — 2009. — Vol. 109, N 2. — P. 181–187.
144. Maternal folic acid supplementation and the risk of congenital heart defects in offspring: a meta-analysis of epidemiological observational studies / Y. Feng, S. Wang, R. Chen [et al.] // Sci Rep. — 2015. — Vol. 5. — P. 8506.
145. Maternal Hypertension During Pregnancy and the Risk of Congenital Heart Defects in Offspring: A Systematic Review and Meta-analysis / A. Ramakrishnan, L.J. Lee, L.E. Mitchell, A.J. Agopian // Pediatr Cardiol. — 2015. — Vol. 36, N 7. — P. 1442–1451.
146. Maternal obesity and metabolic disorders associate with congenital heart defects in the offspring: A systematic review / G. Hedermann, P.L. Hedley, I.N. Thagaard [et al.] // PLoS ONE. — 2021. — Vol. 16, N 5. — P. e0252343.
147. Maternal parity and the risk of congenital heart defects in offspring: a dose-response meta-analysis of epidemiological observational studies / Y. Feng, D. Yu, T. Chen [et al.] // PLoS One. — 2014. — Vol. 9, N 10. — P. e108944.

148. Maternal socioeconomic status and the risk of congenital heart defects in offspring: a meta-analysis of 33 studies / D. Yu, Y. Feng, L. Yang [et al.] // PLoS One. — 2014. — Vol. 9, N10. — P. e111056.
149. MEF2C loss-of-function mutation contributes to congenital heart defects / X.H. Qiao, F. Wan, X.-L. Zhang [et al.] // Int J Med Sci. — 2017. — Vol. 14, N 11. — P. 1143–1153.
150. Meta-Analysis of the Relationship Between Maternal Folic Acid Supplementation and the Risk of Congenital Heart Defects / A. Xu, X. Cao, Y. Lu [et al.] // Int Heart J. — 2016. — Vol. 57, N 6. — P. 725–728.
151. Molecular Genetics and Complex Inheritance of Congenital Heart Disease / N.S. Diab, S. Barish, W. Dong [et al.] // Genes. — 2021. — Vol. 12, N 7. — P. 1020.
152. Mortality resulting from congenital heart disease among children and adults in the United States, (1999) to 2006 / S.M. Gilboa, J. Salemi, W. Nembhard [et al.] // Circulation. — 2010. — Vol. 122. — P. 2254–2263.
153. Mutation in myosin heavy chain 6 causes atrial septal defect / Y.H. Ching, T.K. Ghosh, S.J. Cross [et al.] // Nat Genet. — 2005. — Vol. 37, N 4. — P. 423–428.
154. Mutations in the sarcomere gene MYH7 in Ebstein anomaly / A.V. Postma, K. Van Engelen, J. van de Meerakker [et al.] // Circ Cardiovasc Genet. — 2011. — Vol. 4, N 1. — P. 43–50.
155. NKX2.5 mutations in patients with congenital heart disease / D.B. McElhinney, E. Geiger, J. Blinder [et al.] // J Am Coll Cardiol. — 2003. — Vol. 42, N 9. — P. 1650–1655.
156. Noninherited risk factors and congenital cardiovascular defects: current knowledge: a scientific statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young: endorsed by the American Academy of Pediatrics / K.J. Jenkins, A. Correa, J.A. Feinstein [et al.] // Circulation. — 2007. — Vol. 115. — P. 2995–3014.

157. Ozone and Other Air Pollutants and the Risk of Congenital Heart Defects / B. Zhang, J. Zhao, R. Yang [et al.] // *Sci Rep.* — 2016. — Vol. 6. — P. 34852.
158. Parental smoking during early pregnancy and congenital heart defects / G. Chehab, I. El-Rassi, A. Adhami [et al.] // *J Med Liban.* — 2012. — Vol. 60, № 1. — P. 14–18.
159. Preconception care: nutritional risks and interventions / S.V. Dean, Z.S. Lassi, A.M. Imam, Z.A. Bhutta // *Reprod Health.* — 2014. — Vol. 11, Suppl 3. — P. S3.
160. Prenatal Alcohol Exposure and Congenital Heart Defects: A Meta-Analysis / J. Yang, H. Qiu, P. Qu, [et al.] // *PLoS One.* — 2015. — Vol. 10, N 6. — P. e0130681.
161. Profile and risk factors for congenital heart defects: A study in a tertiary care hospital / S. Abqari, A. Gupta, T. Shahab [et al.] // *Ann Pediatr Cardiol.* — 2016. — Vol. 9, N 3. — P. 216–221.
162. Race and Genetics in Congenital Heart Disease: Application of iPSCs, Omics, and Machine Learning Technologies / M. Mullen, A. Zhang, G.K. Lui [et al.] // *Front. Cardiovasc. Med.* — 2021. — Vol. 8. — P. 635280.
163. Racial differences by gestational age in neonatal deaths attributable to congenital heart defects United States, 2003–2006 / Centers for Disease Control and Prevention (CDC) // *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* — 2010. — Vol. 59, N 37. — P. 1208–1211.
164. Recurrence risks in offspring of adults with major heart defects: results from first cohort of British collaborative study / J. Burn, P. Brennan, J. Little [et al.] // *Lancet.* — 1998. — Vol. 351, N 9099. — P. 311–316.
165. Relation between ambient air quality and selected birth defects, seven county study, Texas, 1997–2000 / S. Gilboa, P. Mendola, A.F. Olshan [et al.] // *Am J Epidemiol.* 2005. — Vol. 162. — P.238–252.
166. Risk of congenital heart defects in the offspring of smoking mothers: a population-based study / P.M. Sullivan, L.A. Dervan, S. Reiger [et al.] // *J Pediatr.* — 2015. — Vol. 166, N 4. — P. 978–984.

167. Shieh, J.T. Consanguinity and the risk of congenital heart disease / J.T. Shieh, A.H. Bittles, L. Hudgins // Am J Med Genet A. — 2012. — Vol. 158A, N 5. — P. 1236–1241.
168. TBX1 is responsible for cardiovascular defects in velo-cardio-facial/DiGeorge syndrome / S. Merscher, B. Funke, J.A. Epstein [et al.] // Cell. — 2001. — Vol. 104, N 4. — P. 619–629.
169. The changing epidemiology of congenital heart disease / T. van der Bom, A.C. Zomer, A.H. Zwinderman [et al.] // Nat Rev Cardiol. — 2011. — Vol. 8, N 1. — P. 50–60.
170. The influence of maternal exposure history to virus and medicine during pregnancy on congenital heart defects of fetus / Q. Liang, W. Gong, D. Zheng [et al.] // Environ Sci Pollut Res Int. — 2016. — Vol. 24, N 6. — P. 5628–5632.
171. Weiliang, W. Incidence and mortality trend of congenital heart disease at the global, regional, and national level, 1990–2017 / W. Weiliang, H. Jinxian, Sh. Xiaobo // Medicine. — 2020. — Vol. 99, N 23. — e20593.
172. Who Should Be Targeted for the Prevention of Birth Defects? A Latent Class Analysis Based on a Large, Population-Based, Cross-Sectional Study in Shaanxi Province, Western China / Z. Zhu, Y. Cheng, W. Yang [et al.] // PLoS One. — 2016. — Vol. 11, N5. — P. e0155587.
173. Zaidi, S. Genetics and Genomics of Congenital Heart Disease / S. Zaidi, M. Brueckner // Circ Res. — 2017. — Vol. 120, 6. — P. 923–940.