

На правах рукописи

Т. И.

Нелунова Туйара Ивановна

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

3.1.21. Педиатрия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2023 г.

Работа выполнена на кафедре госпитальной педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Бурцева Татьяна Егоровна - доктор медицинских наук, доцент.

Официальные оппоненты:

Первунина Татьяна Михайловна – доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное учреждение «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Институт перинатологии и педиатрии, директор;

Игишева Людмила Николаевна - доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра педиатрии и неонатологии, профессор.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «13» марта 2023 года в 12-00 часов на заседании диссертационного совета 21.2.062.02 на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (194223, Санкт-Петербург, пр. Тореца, д. 39, корп. 2 и на сайте ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России <http://gpma.org/>.

Автореферат разослан: «___» _____ 2023 года.

Ученый секретарь диссертационного совета 21.2.062.02

доктор медицинских наук, доцент

Тыртова Людмила Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. 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 занимают в структуре врожденных пороков развития (ВПР) около 30% [Li Y., Yang Y., 2017]. Неизбежно дальнейшее увеличение показателей распространенности ВПС, в некоторой степени обусловленное совершенствованием методов визуализации [Mozaffarian D., Benjamin E.J., Go A.S. et al., 2016].

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 [Andersen T.A., Troelsen K.L., Larsen L.A., 2013; Li Y., Yang Y., 2017], возможно, в какой-то мере также влияющие посредством изменения генома [Saliba A., Figueiredo A.C.V., Baroneza J.E. et al., 2020].

Известна неодинаковая распространенность ВПС в различных географических зонах Земного шара, наибольшая частота – до 8,2–9,3 на 1000 рожденных живыми – в Азии [van der Linde D., Konings E.E.M., Slager M.A. et al., 2011; Dixit R., Rai S.K., Yadav A.K. et al. 2015; Yang J., Qiu H., Qu P., et al., 2015].

По данным официальной отчетности, в 2003, 2004, 2005 годах в Республике Саха (Якутия) (РС (Я)) зарегистрировано, соответственно, 22,2; 21,6 и 21,2 случаев ВПР на 1000 детского населения, из которых на долю ВПР системы кровообращения приходилось, соответственно, 7,7; 7,5 и 7,7 случаев [Основные показатели деятельности педиатрической службы РС (Я) за 2001–2005 гг., 2006], 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 [Основные показатели здоровья матери и ребенка РС (Я) за 2011–2015 гг., 2016].

В настоящее время в РС (Я) 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 благоприятности прогноза.

2. Определить роль этнических факторов в формировании ВПС в Республике Саха (Якутия) с учетом типа ВПС по тяжести клинической картины и благоприятности прогноза.

3. Определить роль места постоянного проживания семьи в формировании ВПС в Республики Саха (Якутия), в частности – оценить связь частоты формирования ВПС у ребенка 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 благоприятности 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 благоприятности прогноза. Выявлено, что проживание семьи в промышленной зоне, наличие профессиональных вредностей у родителей не входят в факторы риска формирования ВПС, и 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 значимость каждого из факторов в мультифакториальных причинно-следственных комплексах, описывающих патологические процессы, рост и развитие ребенка.

Практическая значимость заключается в том, что результаты явились основой для планирования работы педиатрической и детской кардиологической службы, и диспансеризации детей с ВПС в РС (Я).

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

Анализированы медицинские данные 1824 детей с диагнозом ВПС, включавшие в себя 362 признака, относимых к категориям анамнестических сведений, физикальных характеристик, лабораторных и инструментальных исследований.

Материалы исследования представлены:

- на конгрессах и съездах: «Экология и здоровье человека на Севере» (Киров, Россия, 2014), «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии» (Москва, Россия, 2014), «Здоровые дети - будущее страны» (Санкт-Петербург, Россия, 2018, 2019), на международном конгрессе по приполярной медицине (Оулу, Финляндия, 2015; Копенгаген, Дания, 2018), на IX международном конгрессе Europediartics (Дублин, Ирландия, 2019);

- на научно-практической конференции «Актуальные вопросы общественного здоровья и развития современного здравоохранения» (Якутск, Россия, 2014).

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.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

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 1.

База данных составлена на основании результатов анализа 1824 медицинских карт детей с ВПС в 2001–2003 годах (период А) и в 2013–2015 годах (период В). 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.).

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.

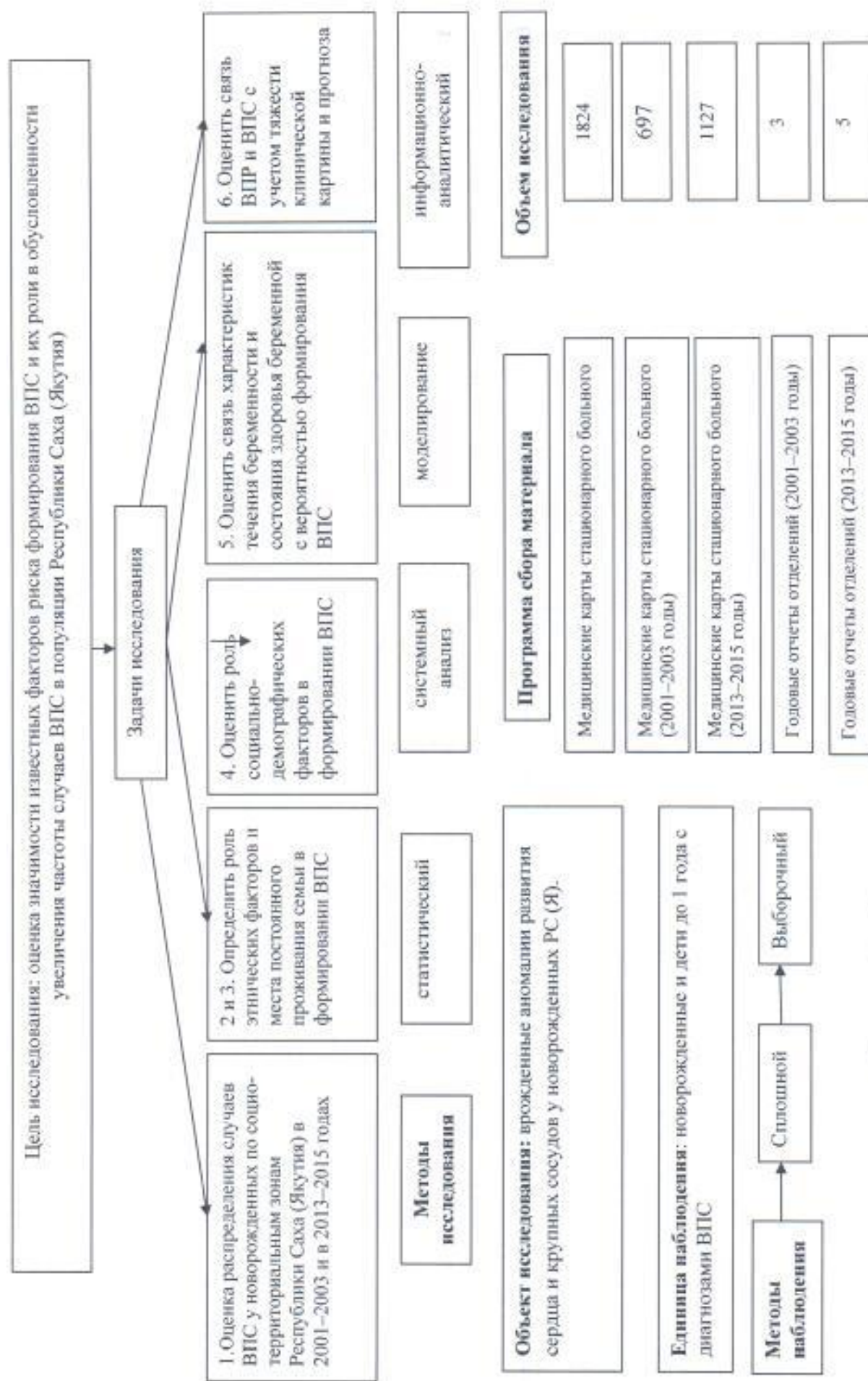


Рисунок 1 – Программа исследования

По данным эхокардиографии (ЭхоКГ) и доплерографии (ДГ) размеры шунтов через межпредсердную перегородку (МПП) были сгруппированы следующим образом: 1 - малый шунт 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 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 рентгенконтрастными 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 трикуспидального клапана (АТК), синдром гипоплазии левых отделов сердца (СГЛОС), общий артериальный ствол (ОАС) и сочетанные сложные ВПС.

Как показано в таблице 1, 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).

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.

Этническая принадлежность/национальность родителей определялась по самоидентификации с учетом места проживания.

Таблица 1 – 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.	185 (10)
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)

С целью оценки распределения частоты ВПС в популяции РС (Я) учитывали место постоянного проживания семьи. При этом использован принцип социально- территориального зонирования РС (Я), разработанный ранее М.А. Тырылгиным (2008) [Тырылгин М.А., 2008].

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

Социально-экономический статус регионов оценивали по значению социодемографического индекса SDI [Режим доступа: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31460-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31460-X)].

Образовательный индекс рассчитывали по методике, представленной в приложении к Global, regional, and national life expectancy, 2016 [Режим доступа: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31460-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31460-X)], исходные данные по районам взяты из материалов официальной статистики [Итоги Всероссийской переписи населения 2010 г. — Режим доступа: <https://sakha.gks.ru/folder/39644>] и данных, полученных в ходе полевых исследований [Отчет по Гранту РФФИ №18–05–60035 Арктика].

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.

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 χ^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.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ распространенности новых случаев ВПС у новорожденных в РС (Я) свидетельствует о закономерном увеличении их количества в популяции. Как показано в таблице 2, в период с 2001–2003 по 2013–2015 гг. в РС (Я) 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.

Таблица 2 – 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
п	на 1000 в год	п	на 1000 в год	на 1000 в год	п	на 1000 в год	п	на 1000 в год	на 1000 в год
Арктическая зона									
10	2,8	1	0,3	3,1*	26	6,9	6	1,6	8,5*
Промышленная зона									
2	0,2	0	0,0	0,2**	19	2,1	6	0,6	2,7**
Сельскохозяйственная зона									
41	3,8	3	0,3	4,1**	110	7,7	23	1,6	9,3**
Смешанная зона									
8	1,4***	5	0,9	2,3***	58	8,6***	9	1,3	9,9***
Город Якутск									
71	0,3^	7	0,5	0,8^	207	13,0^	16	1,0	14,0^
Всего									
132	8,5^	16	2**	10,5^	420	38,3^	60	6,1**	44,4^

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

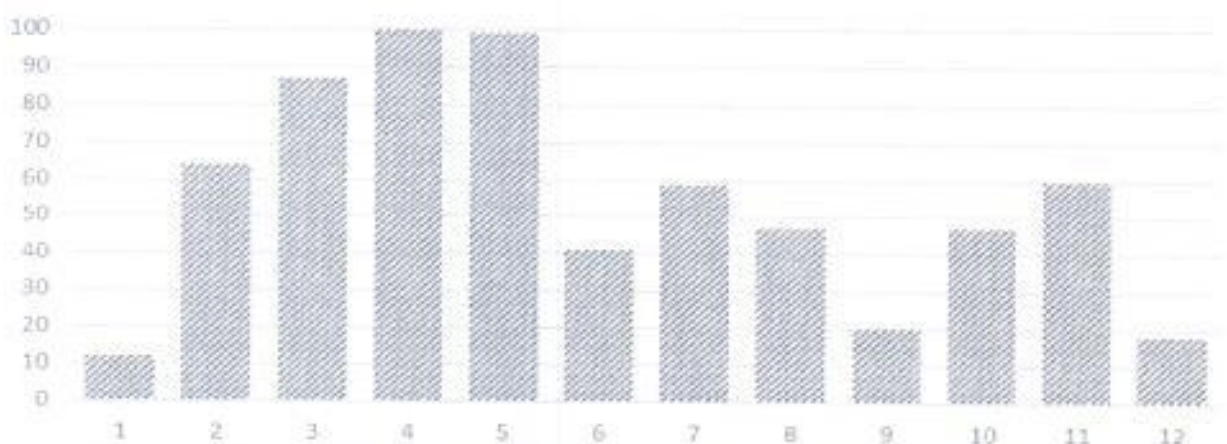
Сама по себе частота новых случаев ВПС, будучи весьма низкой в 2001–2003 годах, к 2013–2015 годам существенно увеличилась и во всех зонах, кроме промышленной, преодолела границу 8,0/1000 новорожденных.

С целью поиска связи частоты ВПС с факторами риска 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. В качестве способа моделирования было выбрано построение классификационных деревьев. Всего было построено более 60 моделей, некоторые из которых кратко описаны ниже.

Модель 1. 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.

Построенные классификационные деревья обеспечивали ошибки гипердиагностики и гиподиагностики ВПС на уровне 13% - 25% и 25% – 73%, соответственно.

Как показано на рисунке 2, наибольшей информативностью обладали факторы, описывающие этническую принадлежность/национальность. Самыми информативными оказались комбинация антропологических типов матери/отца и комбинация по признаку прищлости в смешанных браках.



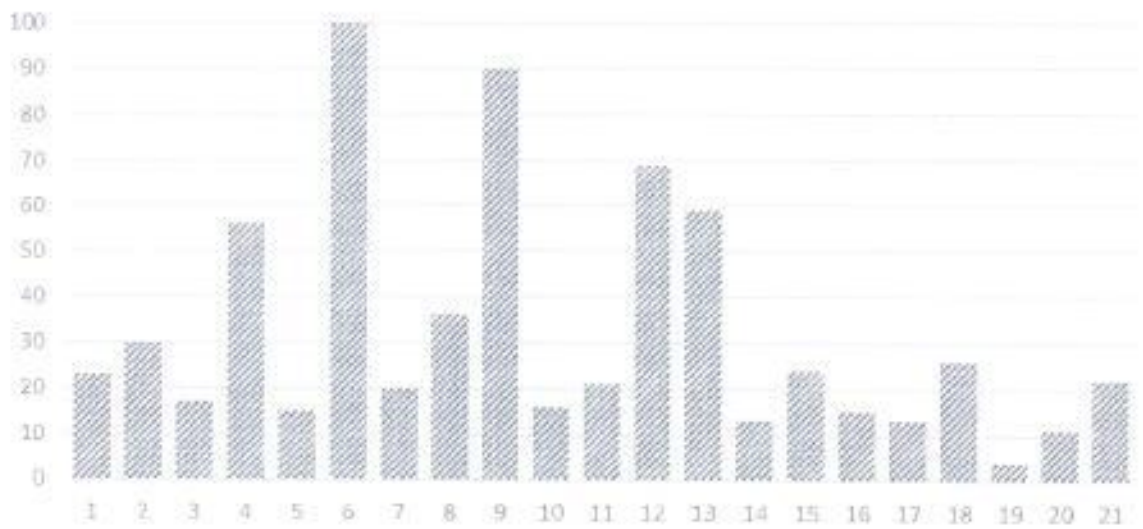
Ось ординат: информативность в баллах (100 – наибольшая); ось абсцисс: 1 - пол ребенка, 2 – национальность матери, 3 - национальность отца, 4 – комбинация антропологических типов матери/отца в смешанных браках, 5 – комбинация по признаку прищлости матери/отца в смешанных браках, 6 - место жительства «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 2 – Информативность признаков, обеспечивших классификацию связи этнической принадлежности, места проживания с вероятностью формирования ВПС

Модель 2. 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.

Построенные классификационные деревья обеспечивали ошибки гипердиагностики и гиподиагностики ВПС на уровне 22% - 36% и 12% – 43%, соответственно.

Как показано на рисунке 3, при включении в качестве управляющих переменных блока факторов, описывающих социальный статус семьи и характеристик беременности. Наиболее информативными оказались именно социальные факторы: социальная категория матери и ее семейное положение.



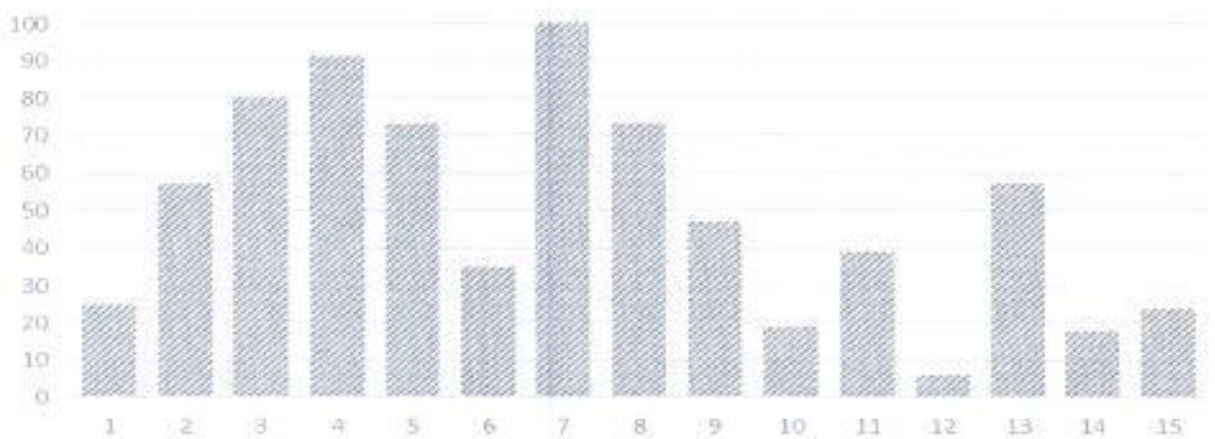
Ось ординат: информативность в баллах (100 – наибольшая); ось абсцисс: 1 - пол ребенка, 2 - национальность матери, 3 - национальность отца, 4 - место жительства «национальный наслег», 5 - образование матери (среднее, специальное, высшее), 6 – социальная категория матери (не работает, служащая, рабочая, 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 3 – Информативность признаков, обеспечивших классификацию связи социального статуса семьи, характеристик беременности с вероятностью формирования ВПС

Модель 3. 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.

Построенные классификационные деревья обеспечивали ошибки гипердиагностики и гиподиагностики ВПС на уровне 12% - 46% и 21% – 72%, соответственно.

Как показано на рисунке 4, социальные факторы (социальная категория отца, семейное положение матери), блок переменных, описывающих этническую принадлежность/национальность родителей (комбинация по признаку прищлости, 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 определяли вероятность формирования ВПС у ребенка.



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 прищлости матери/отца в смешанных браках, 5 - место жительства «национальный наслег», 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 4 – Информативность признаков, обеспечивших классификацию связи вредных факторов с вероятностью формирования ВПС

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 (таблица 3).

Таблица 3 – 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 прищлости
район/улус	0,201	0,202	0,171	0,275	0,271
город	-0,001	0,017	0,012	-0,039	0,040
поселок	0,106	0,129	0,127	0,114	0,119
село	0,279	0,298	0,263	0,385	0,379
Национальный наслег	0,189	0,148	0,223	-0,090	-0,087
Район компактного проживания КМНС	0,189	0,149	0,223	-0,090	-0,090

Анализ данных, представленных в таблице 3, 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 коренных малочисленных народов Севера (КМНС);
- 3) для национальных наслегов и районов компактного проживания КМНС комбинации антропологических типов и группировка по признаку прищлости значения не имеет.

Нами сделана попытка оценить возможность использования социо-демографического индекса SDI в качестве универсального интегрального показателя при оценке степени обусловленности вероятности формирования ВПС социальными факторами.

При расчете SDI с использованием данных Всемирного банка доход на душу населения жителей РС (Я) считали равным среднедушевому по всей Российской Федерации. Расчетное значение социо-демографического индекса SDI в целом для РС (Я) для периода 2001–2003 гг. составило 0.64, для периода 2013–2015 гг. – 0.80. Для периода 2001–2003 гг. это соответствовало высокому среднему уровню SDI ($< 0,8$ to $\geq 0,6$), для периода 2013–2015 гг. подтвержден высокий уровень SDI ($\geq 0,8$). Рассчитаны значения SDI и его компонентов для отдельных регионов РС (Я), и оценена связь этих значений с количеством ВПС (таблица 4).

Таблица 4 – Значения социо-демографического индекса SDI и его компонентов по социо-территориальным зонам Республики Саха (Якутия) в 2013–2015 гг.

Зоны				
Арктическая, М (S) 1	Промышленная, М (S) 2	Сельскохозяйственная, М (S) 3	Смешанная, М (S) 4	Якутск, М (S) 5
Индекс рождаемости				
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)
Индекс образования				
0,71 (0,15)	0,82 (0,12)	0,75 (0,15)	0,78 (0,13)	0,88 (0,10)
Доход на душу населения \$ США				
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)
SDI				
0,63 (0,06) p1,3 = 0,02	0,58 (0,06)	0,57 (0,05)	0,63 (0,10)	0,54 (0)
Количество ВПС на 1000 родов в год				
8,5	2,7 p2,4 = 0,05 p2,5 = 0,01	9,3	9,9	14,0

Выявлено, что в терминах индекса SDI в 2013–2015 гг., несмотря на ухудшение экономической конъюнктуры, в арктической и смешанной зонах зарегистрирован высокий средний уровень, а в промышленной, сельскохозяйственной зонах и в г. Якутске - средний уровень социо-демографического статуса. Чем больше значение социо-демографического индекса SDI, тем меньше частота впервые выявленных ВПС.

При рассмотрении в качестве априорных факторов риска множественных пороков развития и генетических синдромов у детей, а также ассоциации наличия ВПС у ребенка с наличием ВПС у родственников в анамнезе была выявлена связь на уровне тенденции для множественных пороков развития (группа 2А, $p=0.07$) и генетических синдромов (группа 2Б, $p=0.09$) и статистически значимая связь для ВПС группы 2Б и множественных пороков развития ($p=0.01$) и наличии ВПС у родственников ($p=0.00$).

При этом в качестве генетических синдромов (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%).

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 категории 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 - с 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 ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

1. Нелунова, Т.И. Анализ структуры врожденных пороков сердца у новорожденных РС (Я) за 2011-2013гг. / Т.И. Нелунова, В.Г. Часнык, Т.Е. Бурцева, [и др.] // **Якутский медицинский журнал.**-2014.-№3.-С.48-51. (ВАК)
2. Нелунова, Т.И. Сравнительный анализ структуры врожденных пороков сердца у новорожденных РС (Я) в периоды 2002-2004 и 2011-2013гг. / Т.И. Нелунова,

- В.Г. Часнык, Е.Д. Сон, [и др.] // **Якутский медицинский журнал.** – 2014. – №4. – С.8 - 11. (BAK)
3. Нелунова, Т.И. Эпидемиология врожденных пороков сердца у детей / **Т.И. Нелунова, Т.Е. Бурцева, В.Г. Часнык, [и др.]** // **Якутский медицинский журнал.** – 2017. - №4. – С.74-77. (BAK, WoS)
 4. Нелунова, Т.И. Генетические и внешне - средовые факторы риска развития врожденных пороков сердца у детей / Т.Е. Бурцева, **Т.И. Нелунова, В.Г. Часнык, [и др.]** // **Якутский медицинский журнал.** – 2018. - №2. – С.73-75. (BAK, WoS)
 5. Нелунова, Т.И. Социально-гигиенические и медико-биологические факторы риска развития врожденных пороков сердца у детей / **Т.И. Нелунова, Т.Е. Бурцева, В.Г. Часнык, [и др.]** // **Якутский медицинский журнал.** - 2018. -№2. -С. 116-119. (BAK, WoS)
 6. Нелунова, Т.И. Распространенность и структура врожденных пороков сердца у новорожденных Республики Саха (Якутия) / **Т.И. Нелунова, Т.Е. Бурцева, Н.М. Гоголев, [и др.]** // **Педиатр.** - 2018. -Т.9. -№5. -С.53-58. (BAK)
 7. Нелунова, Т.И. Ассоциация функционирующего артериального протока с врожденными пороками сердца у новорожденных в РС (Я) / **Т.И. Нелунова, Т.Е. Бурцева, В.А. Постоев, [и др.]** // **Якутский медицинский журнал.** - 2019. - № 3. - С. 32-34. (BAK, WoS)
 8. Нелунова, Т.И. Факторы риска, влияющие на персистирование функционирующего артериального протока у новорожденных детей с ВПС в РС (Я) / М.С. Саввина, С.А. Евсеева, **Т.И. Нелунова, [и др.]** // **Якутский медицинский журнал.** - 2019. - № 3. - С. 126-129. (BAK, WoS)
 9. Нелунова, Т.И. Сроки функционального закрытия артериального протока у новорожденных детей с врожденными пороками сердца в Республике Саха (Якутия) / М.С. Саввина, **Т.И. Нелунова, С.А. Евсеева, [и др.]** // **Якутский медицинский журнал.** - 2019. - № 2. - С. 26-27. (BAK, WoS)
 10. Нелунова, Т.И. Врожденные пороки сердца у детей коренного населения Республики Саха (Якутия) / М.С. Саввина, **Т.И. Нелунова, Т.Е. Бурцева, [и др.]** // **Якутский медицинский журнал.** - 2020. - № 2. - С. 34-36. (BAK, WoS)
 11. Нелунова, Т.И. Факторы риска врожденных пороков сердца у детей Республики Саха (Якутия) / М.С. Саввина, **Т.И. Нелунова, Т.Е. Бурцева, [и др.]** // **Якутский медицинский журнал.** -2021. -№1. -80-83. (BAK, WoS)
 12. Nelunova, T.I. Structure of congenital heart defects in newborns in the Sakha Republic (Yakutia) / **T.I. Nelunova, V.G. Chasnyk, M.I. Tomsy, [и др.]** // **International Journal of Biomedicine.** – 2015. – № 2. – P. 100-103. (WoS)
 13. Нелунова, Т.И. Врожденные пороки сердца у детей Республики Саха (Якутия): учебное пособие / **Т.И. Нелунова, Н.И. Дуглас, Т.Е. Бурцева, Е.В. Синельникова.** –Якутск: Издательский дом СВФУ, 2020. -140.
 14. Нелунова, Т.И. Сложные врожденные пороки сердца у новорожденных в Якутии. / **Т.И. Нелунова, Г.И. Образцова, Т.Е. Бурцева** // **Визуализация в медицине.** - 2021. - Т. 3. № 2. - С. 13-17.

15. Нелунова, Т.И. Анализ частоты встречаемости сложных врожденных пороков сердца у новорожденных РС (Я) / Е.Д. Сон, **Т.И. Нелунова**, О.С. Саенко // Материалы VII Всероссийского образовательного Конгресса с международным участием «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии», Москва: «Меди ЭКСПО», 2014. – с.81-82.
16. Нелунова, Т.И. Структура ВПС у новорожденных РС (Я) по данным ГБУ РС (Я) «РБ №1-НЦМ» / **Т.И. Нелунова**, В.Г. Часнык, Т.Е. Бурцева, [и др.] // Сборник научных трудов V Конгресса с международным участием «Экология и здоровье человека на Севере», 2014. - Киров: МЦНИП, 2014. – С. 342-328.
17. Nelunova, T. The structure of congenital heart defects (CHD) among newborn in the Republic of Sakha (Yakutia) / **T. Nelunova**, V. Chasnyk, T. Burtseva // International Journal of Circumpolar health, 2016. – Vol. 75. – P. 4.
18. Nelunova, T.I. Trends and patterns of congenital heart diseases in children of Yakutia in 2001 – 2013 / **T.I. Nelunova**, T.E. Burtseva, S.L. Avrusin, [и др.] // 17th International Congress of Circumpolar Health, 2018. - P.32