

АЗЕРБАЙДЖАНСКАЯ РЕСПУБЛИКА

На правах рукописи

**ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ РАЗВИТИЯ
У НОВОРОЖДЕННЫХ
В АЗЕРБАЙДЖАНСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ
(ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ДИАГНОСТИКА)**

Специальность: 3220.01 – Педиатрия

Отрасль науки: Медицина

Соискатель: **Гюльнара Туджар гызы Мамед-заде**

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора наук

Баку – 2022

Диссертационная работа выполнена в Научно-исследовательском институте акушерства и гинекологии Министерства Здравоохранения Азербайджанской Республики

Научный консультант: заслуженный деятель науки,
доктор медицинских наук, профессор
Насиб Джафар оглы Гулиев

Официальные оппоненты:

заслуженный деятель науки,
доктор медицинских наук, профессор
Ибрагим Иса оглу Исаев

доктор медицинских наук, профессор
Камал Мудафия оглу Гаджиев

доктор медицинских наук, доцент
Наиля Джалиль гызы Рагимова

доктор медицинских наук, профессор
Андрей Николаевич Лобода

Диссертационный совет ED 2.27 Высшей Аттестационной Комиссии при Президенте Азербайджанской Республики, действующий на базе Азербайджанского медицинского университета

Председатель диссертационного совета:

доктор медицинских наук, профессор
Ягуб Зияддин оглу Гурбанов

Ученый секретарь диссертационного совета:

доктор философии по медицине,
доцент
Тора Акиф гызы Садыгова

Председатель научного семинара:

заслуженный деятель науки,
доктор медицинских наук, профессор
Амалия Абдулла гызы Эюбова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Врожденные пороки развития (ВПР) являются важными причинами младенческой и детской смертности, хронических заболеваний и инвалидности среди детей. По оценкам ВОЗ (2020), в мире из-за врожденных аномалий в течение первых 28 дней после рождения ежегодно умирают 295000 новорожденных. На основании данных ВОЗ 2018 года, смертность от врожденных аномалий в Азербайджане достигла 800, или 1,43% от общего числа смертей. Индекс смертности с поправкой на возраст составил 7,97 на 100000 населения. Азербайджан на 2018 год по данному показателю занимает 84 место в мире¹. Необходимо отметить, что в северных регионах Азербайджана встречаемость ВПР в 2-2,5 раз выше, чем в южных, причем более 50% всех пороков развития регистрируются в родовспомогательных учреждениях г. Баку². Удельный вес ВПР и наследственной заболеваемости среди причин перинатальной и неонатальной заболеваемости составляет около 30%³.

Наиболее распространенными, тяжелыми врожденными аномалиями являются пороки сердца, дефекты нервной трубки и синдром Дауна⁴.

Причины возникновения ВПР у новорожденных разнообразны, причем, по мере совершенствования биологических, биохимических, иммунологических и других методов исследования, т.е. с улучшением методов диагностики происходит перераспределение удельного веса существующих

¹WHO *Congenital anomalies [Internet]*. WHO. [cited 2020].

²Мамед-заде, Г.Т. Врожденные пороки сердца в Азербайджане. Особенности соматического и социального анамнезов матерей // *Акушерство и гинекология*. – 2012. №5, – с. 79-82.

³Toufaily, M.H. Causes of Congenital Malformations / M.H.Toufaily, M.N.Westgate, A.E. Lin [et al.] // *Birth Defects Research*. – 2018. 110 (2). – p. 87-91.

⁴WHO *Congenital anomalies [Internet]*. WHO. [cited 2017].

этиологических факторов. Если в 1987 г. генетические факторы составляли 10%, хромосомные aberrации 5% и тератогенные 1%, то спустя 10 лет эти показатели были уже 20%, 10% и 9% соответственно. При этом число ВПР неизвестной этиологии сместилось с 80% до 35-40%⁵.

Одной из лидирующих причин летальности от врожденных аномалий продолжает оставаться хромосомная аномалия. Подсчитано, что около 70% мертворождений и более 40% спонтанных аборт вызваны именно ими⁶.

В последние годы наблюдается возрастание генетического аспекта в младенческой смертности (с 3 до 40%). Средняя частота болезней с аутосомно-рецессивными – 2,5:1000, сцепленных с X-хромосомой – 0,5:1000. Генетическая детерминанта, которая определяет возникновение инвалидности с детства, отмечается у 7 детей из 1000⁷.

Показатель детской инвалидизации имеет постоянную тенденцию к росту и также в большинстве случаев обусловлен врожденной и наследственной патологией, которые являются наиболее часто встречающимися заболеваниями среди больных детей с умственной отсталостью, задержкой психического развития, значительными нарушениями в эндокринной и иммунной системах. Частота этих аномалий незначительно варьирует в разных странах, и при отсутствии пренатальной диагностики составляет 4-5% среди новорожденных⁸.

⁵Holmes, L.B. The Active Malformations Surveillance Program, Boston in 1972-2012: Methodology and Demographic Characteristics / L.B.Holmes, H.Nasri, M.N.Westgate [et al.] // Birth Def Res. – 2018. 110, – p. 148-156.

⁶Белозеров, Ю.М., Брегель, Л.В., Субботин, В.М. Распространенность врожденных пороков сердца у детей на современном этапе // Российский вестник перинатологии и педиатрии, – 2014. № 6, – с. 7-11.

⁷Барашнев, Ю.И. Диагностика и лечение врожденных и наследственных заболеваний у детей / Ю.И.Барашнев, В.А.Бахарев, П.В.Новиков – Москва: Триада-ХРоссия, – 2004. – 560 с.

⁸Саперова, Е.В., Вахлова, И.В. Врожденные пороки сердца у детей: распространенность, факторы риска, смертность // Вопросы современной педиатрии, – 2017. Т. 16, – № 2, – с. 126-133.

Достижения в области акушерства и медицинской техники, совершенствование методических подходов к генетическому консультированию способствовали прогрессу в новой области перинатальной медицины, являющейся наиболее действенной мерой в предупреждении рождения детей с врожденными и наследственными заболеваниями, в том числе и с хромосомными болезнями⁹. Пренатальная диагностика, включающая в себя современные инструментальные, иммуногенетические и биохимические методы исследования, позволяет не только осуществить контроль за ходом эмбрионального развития, но и в целом ряде случаев проводить своевременную внутриутробную терапию¹⁰ или плановую остановку беременности¹¹.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) используется для выявления различных параметров плода и его врожденных дефектов. Потенциал ультразвука для выявления структурных аномалий был получен из исследуемых популяций с определенным риском, данные показали, что чувствительность метода достигает 85-90%¹².

Известно, что гены главной системы совместимости тканей (HLA) выполняют ключевую роль в процессе иммунных взаимодействий между матерью и гемиаллеогенным эмбрионом. Различные комбинации отцовских и материнских аллелей II

⁹Deng, Q. Prenatal diagnosis of submicroscopic chromosomal aberrations in fetuses with congenital cystic adenomatoid malformation by chromosomal microarray analysis / Q.Deng, L.Huang, J.Liu [et al.] // *Matern. Fetal Neonatal. Med.*, – 2021. Aug. 34 (16), – p. 2623-2629.

¹⁰Springer, S.C. Prenatal diagnosis and fetal therapy // *Medscape*, – 2022. <https://emedicine.medscape.com/article/936318-overview>,

¹¹Кащева, Т.К., Кузнецова, Т.В., Баранов, В.С. Новые технологии и тенденции развития пренатальной диагностики // *НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта*, – 2017. Т. 66, – № 2, – с. 33-39.

¹²Бережков, Д.В., Москвичева, М.Г., Литвиненко, И.В. Современные возможности ультразвукового исследования в акушерстве и гинекологии в частной медицинской клинике // *Медицинская визуализация*, – 2015. № 3, – с. 114-122.

класса HLA способны обеспечить как положительный, так и отрицательный прогноз здоровья ребенка¹³.

Привлекает внимание и роль генетических полиморфизмов в предрасположенности к врожденным порокам сердца (ВПС). Полагают, что ВПС, которые включают в себя врожденные пороки развития сердечно-сосудистой системы, возникающие на стадии эмбриона, могут быть результатом сложного взаимодействия между полиморфизмом метилентетрагидрофолатредуктазы (МТНFR), который является внутриклеточным ферментом, играющим основную роль в метаболизме фолата и метионина, и потенциальными факторами окружающей среды. Полиморфизм гена фермента МТНFR является генетической детерминантой нарушения фолатного обмена. Врожденные дефекты невральнoй трубки (ВДНТ) занимают второе место по частоте после пороков сердечно-сосудистой системы. Доказано, что нарушение у женщин фолатного обмена и гипергомоцистемия, как его следствие, являются ведущими факторами риска формирования ВДНТ плода¹⁴.

В последние годы большое внимание так же уделяется изучению эмбриоспецифичных маркерных белков плода в сыворотке крови матери, в частности, альфа-фетопротеину (АФП), хорионическому гонадотропину (ХГ), свободному или неконъюгированному эстриолу (НЭ). Проведение исследования в сроки 16-17 недель с использованием всех тест-систем позволяет выявить плоды с нарушениями формирования внутренних органов в 80% случаев и с хромосомными болезнями в 65% случаев¹⁵.

¹³Шабалдин, А.В. Роль материнских и отцовских HLA-DRB1* в детерминировании врожденных пороков сердца у их детей / А.В.Шабалдин, А.В.Цепокина, С.А Шмулевич [и др.] // *Фундаментальная и клиническая медицина*, – 2017. 2 (1), – с. 35-43.

¹⁴Jiang, D. Congenital anomalies of the kidney and urinary tract in children with congenital heart defects / D.Jiang, Q.Wang, Z.Shi [et al.] // *Kidney Blood Press Res.*, – 2020. 45, – p. 307-313.

¹⁵Баранов, В.С. Пренатальная диагностика наследственных болезней. Состояние и перспективы / В.С.Баранов, Т.В.Кузнецова, Т.К.Кашеева [и др.] // – СПб.: Эко-Вектор, – 2017. – 471 с.

Наблюдение за последовательностью родов, включая мертворождения и плановые прерывания беременности из-за аномалий плода, может выявить каждого ребенка с пороками развития и определить частоту явной этиологии, причем использование для стандартизации выставляемых диагнозов по Европейскому Регистру EUROCAT, который представлен 19 нозологическими единицами, позволяет свести число ошибок до 5%¹⁶.

Эти знания также полезны для планирования и оценки дородового скрининга на наличие врожденных аномалий, особенно в группах высокого риска.

Известно, что среда обитания, являясь сложным фактором, включает в себя территориальные особенности, наличие активных и возможно опасных биоагентов, которые или сами, или во взаимодействии с другими факторами могут привести к дисэмбриогенезу и, в результате, содействовать увеличению индексов общей и специфической частоты ВПР у детей на подверженных высокому риску территориях. Современные исследователи считают, что почти 10% всех врожденных аномалий возникают в результате действия тератогенов, причем, в основном, это происходит в ранний период – от 18 до 40 дней после зачатия. В тоже время, аномалии ЦНС, прямой кишки и половых органов, могут возникнуть в период онтогенеза, что связано со сложным органообразовательным процессом¹⁷.

Несмотря на многочисленные исследования, ряд вопросов, включающих значительное несоответствие официальных данных и данных регистра EUROCAT, связанных с точной регистрацией случаев и нозологических форм ВПР на территории Азербайджана, а также выявление характерных для азербайджанской популяции аллелей HLA и полиморфизма MTHFR, предрасполагающих к возникновению ВПР, отсутствие исследований по установлению взаимосвязи антропогенных факторов

¹⁶EUROCAT. *European Surveillance of Congenital Anomalies: Statistical Monitoring Introduction*. Available from: <http://www.eurocat-network.eu/default.aspx>

¹⁷Haroun, H.S.W. Teratogenicity and teratogenic factors // *MOJ Anat Physiol.*, – 2017. 3 (1), – p. 35-39.

по всем регионам страны с частотой и структурой ВПР, а также отсутствие комплексных программ и алгоритмов по диагностике и прогнозированию ВПР у населения республики, остается открытым, что подтверждает актуальность выбранной темы.

Объект исследования. Дети с врожденными пороками развития, здоровые новорожденные, матери обследуемых детей, супружеские пары, абортусы.

Цель исследования: путем эпидемиологического и диагностического (лабораторно-инструментального) анализа изучить распространенность, общую характеристику и структуру врожденных аномалий развития у новорожденных в Азербайджане и разработать комплекс мероприятий по снижению младенческой и детской заболеваемости и смертности.

Задачи исследования:

1. Изучить частоту врожденных пороков развития по регионам Азербайджанской Республики на основе официальных эпидемиологических данных за 2001-2007 гг.;
2. Изучить частоту встречаемости, структуру врожденных аномалий развития плода на основе классификации EUROCAT в 2001-2007 гг.;
3. На основе лабораторно-инструментального анализа (УЗИ, НЛА, МТНFR, АФП, ХГЧ, НЭ) определить наиболее специфичные (чувствительные) и точные диагностические методы выявления факторов риска врожденных пороков развития у новорожденных;
4. Изучить степень риска развития врожденных пороков развития у новорожденных в зависимости от соматического, репродуктивного здоровья матери, осложнений течения беременности, а также социально-демографических показателей;
5. Провести цитогенетический скрининг спонтанных абортусов I триместра беременности в азербайджанской популяции;
6. Изучить взаимосвязь между антропогенными факторами окружающей среды и частотой и нозологическими формами врожденных пороков развития у новорожденных по регионам республики в 2001-2006 гг.;
7. Разработать алгоритм диагностики врожденных пороков раз-

вития у новорожденных;

8. Разработать модель математического прогнозирования возникновения врожденных пороков развития у новорожденных на основе метода логистической регрессии.

Методы исследования. При проведении исследования собран анамнез обследуемых детей и их матерей, использованы клинические, общелабораторные, инструментальные, биохимические, иммунные, генетические, цитогенетические, статистические методы исследования.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

- В Азербайджане в 2001-2006 гг. среди новорожденных наиболее частыми аномалиями развития плода являются множественные пороки развития, пороки развития невраль-ной трубки, гипоспадии и врожденные пороки сердца;
- Фактором риска развития ВПР среди новорожденных являются носительство DRB1, DQA1, DQB1 аллелей HLA-комплекса, определяемые с различной частотой на фонеотягощенного акушерского анамнеза, полиморфизм MTHFR и повышение уровня АФП и волнообразное повышение маркеров ХГЧ и НЭ;
- Между факторами риска развития врожденных аномалий плода у новорожденных и концентрацией вредных веществ в атмосфере существует прямая корреляционная зависимость, при этом максимальная корреляция отмечается между частотой пороков сердца и среднегодовой концентрации в атмосфере воздуха диоксида серы.
- Предложенный алгоритм диагностики как матерей в отдельности, так и супружеских пар, а также разработанная регрессионная модель прогнозирования ВПР плода с учетом факторов риска развития данной патологии в перспективе будет способствовать снижению частоты ВПР, а, следовательно, снижению уровня смертности и инвалидности среди новорожденных.

Научная новизна исследования:

- Определена частота и структура врожденных аномалий плода и новорождённых в различных регионах Азербайджана за 2001-2007 гг..
- Определена роль пренатального скрининга и вероятного прогнозирования врожденных аномалий плода и новорождённого путём применения лабораторно-инструментальных методов для выявления у них врождённых аномалий.
- Определены медико-демографические и социальные факторы риска врожденных аномалий в формировании региональных показателей перинатальной и младенческой заболеваемости и смертности.
- Путём иммуногенетических исследований у беременных женщин на основании анамнеза определены наследственные критерии развития врожденных аномалий.
- Определены антропогенные факторы риска развития врожденных аномалий.
- Разработан и внедрен алгоритм диагностики врожденных аномалий.
- Разработана модель математического прогнозирования возникновения врожденных пороков развития у новорожденных на основе метода логистической регрессии.

Практическая значимость исследования:

- На основании исследования, проведённом на большом клиническом материале, выявлены группы риска по развитию врожденных аномалий, определяющих перинатальную и младенческую смертность.
- Изучена частота и структура врожденных аномалий развития плода и новорождённого в Азербайджане за 2001-2007 гг.
- Предложены и внедрены в практическое здравоохранение лабораторно-инструментальные методы диагностики аномалий развития плода.
- Применение иммуногенетических методов диагностики у женщин с репродуктивными потерями в анамнезе позволят раннему выявлению пороков развития плода при последую-

щих беременностях.

- Разработаны и внедрены в практическое здравоохранение диагностический алгоритм обследования женщин и супружеских пар для выявления врожденных аномалий плода и математическая модель, позволяющая прогнозировать риск развития врожденных аномалий плода.

Апробация. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на заседании Ученого Совета НИИ Акушерства и гинекологии (15.06.2021, протокол № 5), на научном семинаре Диссертационного Совета ED 2.27 при АМУ (09.03.2022, протокол № 11).

Внедрение результатов исследования. Результаты исследования внедрены в учебную программу Азербайджанского медицинского университета, в клиническую работу НИИ Акушерства и гинекологии МЗ Азербайджанской Республики, а также в работу Регионального перинатального центра г. Гянджи и Центральной больницы г.Кубы.

Место выполнения работы. Диссертация выполнена в НИИ Акушерства и гинекологии и НИИ Педиатрии МЗ Азербайджанской Республики.

Публикации. Фрагменты диссертации отражены в 29 печатных работах, из которых 24 статьи (14 в республике и 10 зарубежом) и 5 тезисов (3 в республике и 2 зарубежом).

Объём и структура диссертации. Диссертация представлена на 338 страницах (334959 знака), содержит 89 таблиц, 42 графика, 15 рисунков, 1 схему; включает введение (8 стр.), обзор литературы (48 стр.), главу материал и методов (18 стр.), 4 главы собственных исследований (202 стр.), заключение (14 стр.), выводы (3 стр.), практические рекомендации (1 стр.), список использованной литературы (40 стр.), содержащий 375 источников, и список сокращений (1 стр.).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная работа выполнена на базе НИИ Акушерства и гинекологии и НИИ педиатрии МЗ Азербайджанской Республики.

Выявление детей с ВПР проводилось проспективно. Для сбора данных использовались журналы регистрации и учета новорожденных родильных домов №№1,2,4,5, родильных отделений Городской клинической больницы №3, Республиканской клинической больницы им. акад. М.М. Миргасимова г.Баку и НИИ Акушерства и гинекологии в период 2001-2007 гг., а также использованы статистические данные о случаях рождаемости детей с ВПР по республике, предоставленные МЗ Азербайджанской Республики.

Под нашим наблюдением находилось 3789 новорожденных с ВПР из г. Баку, Сумгаита и различных регионов Азербайджана.

Обследовано 150 семейных пар с различными осложнениями беременности и рождением ребенка с ВПР (основная группа). Пациентки были в возрасте от 20 до 32 лет, средний возраст – $25,7 \pm 4,3$ лет. Помимо этого, обследованы образцы ДНК 263 ($79,0 \pm 2,5\%$) женщин с различными осложнениями беременности в анамнезе (основная группа). Обследованные пациентки основной группы были в возрасте от 16 до 45 лет, средний возраст – $28,3 \pm 9,73$ лет. Для сравнения была подобрана группа, состоящая из 85 семей, где дети (идентичные по возрасту) не имели ВПР, и формировалась она путем типологической выборки. Группы наблюдения и сравнения были статистически однородны по среднему возрасту и этническому составу.

Опрос проводился путем непосредственной беседы с родителями детей с ВПР и родителями здоровых детей с учетом всех деонтологических требований.

Контрольную группу составили 22 семейные пары без осложнений, сопоставимых по возрасту с основной группой, средний возраст составил $26,1 \pm 2,8$ лет и образцы ДНК 70 ($21,0 \pm 4,9\%$) женщин без осложнений акушерского анамнеза в возрасте от 18 до 42 лет, средний возраст – $29,7 \pm 6,70$ лет.

В процессе изучения были использованы следующие методы.

Ультразвуковое исследование осуществляли с использованием аппарата Samsung Medison CO. (Samsung Electronics, Korea), применяя конвексный абдоминальный и влагалищный датчик 3,5-4,5 МГц. УЗИ проводили в 10-13 недель беременности (по

дате менструации).

ДНК, являющейся частью генома, или геномную ДНК из периферической крови выделяли по стандартной процедуре методом высаливания. Генотипирование HLA образцов ДНК выполняли методом мультипраймерной ПЦР. С целью типирования генов HLA класса II (DRB1, DQA1, DQB1) применяли наборы HLA-ДНК-Тех на детектирующем амплификаторе ДТ-96 (фирма «НПФ ДНК-Технология», Россия). Многократную репликацию осуществляли на многоканальном термоциклере типа МС2 «Терцик» («НПФ ДНК-Технология», Москва).

Материалом для изучения послужили образцы ДНК. Выделение ДНК производилось из 5 мл цельной крови, собранной в ЭДТА. Полиморфизм гена MTHFR определяли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Для анализа мутации С677Т гена MTHFR использован диагностический набор праймеров и рестриктаз производства ООО "Центр молекулярной генетики" (г. Москва, Россия), рассчитанный на анализ 100 образцов ДНК.

Белок определяли методом ИФА с помощью наборов ИФА-АФП-1 на фотометре (Stat Fax 4200, "Awareness Technology", USA).

ХГЧ – это гликопротеин, молекулярная масса около 46000, состоит из двух субъединиц – альфа и бета. Количественное определение проводили с помощью твердофазного варианта ИФА, используя наборы реактивов «ХГЧ-ИФА-БЕСТ», производства ЗАО «Вектор–Бест» (Россия) в сроки 14-20 недель беременности.

НЭ определяли в сыворотке крови методом твердофазного конкурентного ИФА с применением поликлональных антител с помощью набора реагентов "ДРГ Эстриол свободный ИФА" (ЗАО «ДРГ Техсистемс», Россия, Москва).

Кариотипирование – определение количества и качества хромосом с целью диагностики хромосомных болезней (геномных мутаций и хромосомных aberrаций).

Кариотипы были получены из митотических клеток, которые были остановлены в метафазной или прометафазной части клеточного цикла, когда хромосомы принимают свои наиболее

конденсированные конформации. Для пренатальной диагностики в качестве источника клеток использовалась амниотическая жидкость или образцы ворсин хориона. После периода клеточного роста и размножения делящиеся клетки останавливаются в метафазе добавлением колхицина, который отравляет митотическое веретено. Затем клетки обрабатывают гипотоническим раствором, который вызывает набухание их ядер и разрыв клеток. Далее ядра обрабатывают химическим фиксатором, помещают на предметное стекло и обрабатывают различными красителями, выявляющими структурные особенности хромосом. В нашей работе был использован G-бэндинг с окрашиванием по Гимза.

Статистическая обработка материала выполнена с помощью программ SPSS-26 и «Microsoft EXCEL – 2019». При нормальном распределении значений анализ полученных результатов проведен с помощью t-критерия достоверности Стьюдента.

При обработке данных, поскольку нами обследовано более двух групп, использован метод однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA – ANalysis Of VAriance). В основе дисперсионного анализа имеет место определение соотношения межгрупповой (систематической) дисперсии к внутригрупповой (случайной) дисперсии в измеряемых данных.

Корреляционная связь (r) частоты ВПС и концентраций вредных веществ в атмосфере определена по Пирсону и вычислен коэффициент детерминации (R^2).

Относительный риск (RR) для определения частоты гена DRB1 и гаплотипов DRB1-DQA1-DQB1 вычисляли по формуле В. Woolf. Достоверность значений определяли по точному двустороннему критерию Фишера без корректировки на количество аллелей.

Для сравнения независимых групп применяли критерий Краскела – Уоллиса (Kruskal-Wallis H-test) или непараметрический дисперсионный анализ.

В целях доказательства статистической значимости результатов применялся непараметрический метод – критерий χ^2 . Для оценки равенства дисперсий двух выборок применяли критерий

Фишера.

Специфичность, чувствительность, положительная и отрицательная прогностическая ценность были рассчитаны с помощью анализа номинальных переменных (критерий χ^2 Пирсона, точный критерий Фишера, отношение шансов, относительный риск). Чувствительность и специфичность оценена с помощью метода ROC-кривых.

Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Характеристика частоты, структуры и клиники врожденных пороков развития у новорожденных в Азербайджане. Эпидемиологическое исследование по изучению показателей встречаемости врожденных пороков в Азербайджане среди живо- и мертворожденных, а также умерших в перинатальный период детей проводилось с 2001 г по 2007 г на основе карты регистрации новорожденных, которая заполнялась во всех родовспомогательных учреждениях Республики в случае рождения детей с ВПР. Следует отметить, что в данной карте регистрировались плоды свыше 22 недель гестации.

Исследование охватывало территорию 9 регионов Азербайджана: Куба-Хачмас, Шамахи-Исмаиллы, Шеки-Закатала, Сабирабад-Агджабеди, Гянджа-Казах, Агдам-Физули, Масаллы-Ленкорань, Нахичевань, а также гг. Баку и Сумгаит.

Общее количество родившихся новорожденных в 2001-2007 гг. на территории наблюдения по официальным данным МЗ Азербайджанской Республики составило 706673, из которых на долю новорожденных с ВПР приходилось 1019 детей по официальным данным. Как известно, результаты собственных исследований не всегда совпадают с официальными статистическими данными. Полученные нами данные также отличались от данных МЗ Азербайджанской Республики, что объясняется тем, что в официальной карте регистрации ВПР по Азербайджану пороки в виде гипоспадии, микрогнатии, полидактилии и т.п. «мелких» пороков не отмечаются, что непосредственно значительно влияет на показатель частоты ВПР (график 1). По результатам наше-

го мониторинга, проводимого с использованием карты EUROCAT, число новорожденных с ВПП в исследуемый период времени составило 3789.

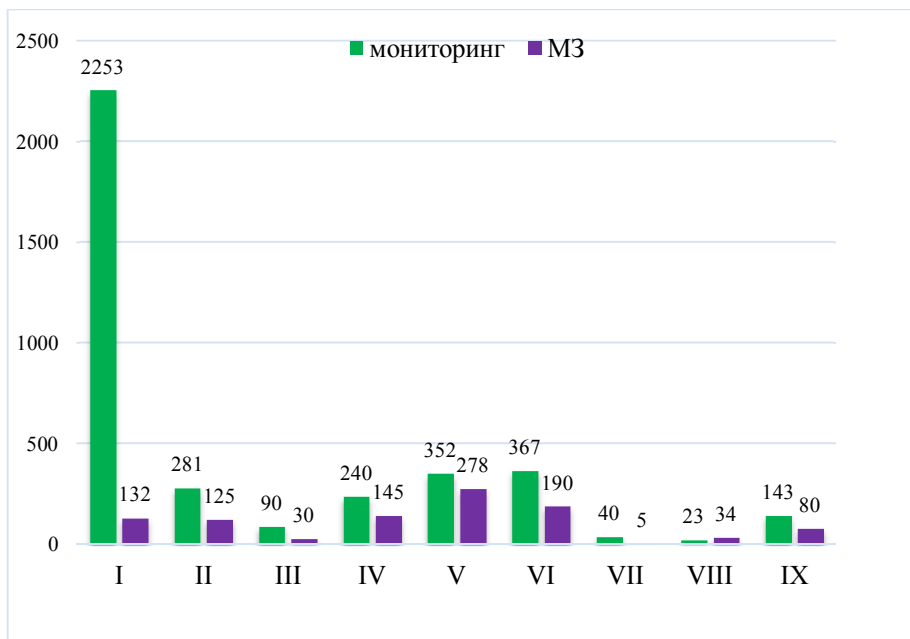


График 1. Сравнительные показатели частоты ВПП проведенного мониторинга и данных МЗ (по оси абсцесс, в абс. ед.), в регионах обследования (ось ординат)

Как следует из графика 1, результаты проведенного мониторинга значительно превышали статистические показатели МЗ в 8 регионах обследования, за исключением Агдам-Физулинского (VIII региона). Особенно большая разница отмечалась в показателях Баку-Сумгаитского региона, где по данным мониторинга в период обследования отмечалось 2253 случаев ВПП, тогда как по официальным данным – 132 случая. Существенная разница также отмечалась между показателями по Нахичевани (40 против 5 случаев), Гянджа-Казахскому (367 против 190 случаев), Куба-Кусарскому (281 против 125 случаев), а также Шамаха-

Исмаиллинскому региону (90 против 30). При этом результаты мониторинга по Агдам-Физулинскому региону были снижены в 1,5 раза (23 против 34 случаев).

Определение частоты впервые выявленных ВПР среди новорожденных за период с 2001-2007 гг. указало на неоднородность показателей на территории различных регионов республики. Колебания частот составили от 0,6 до 6,9%. Лидирующую позицию по уровню ВПР в течение исследуемого периода занимали промышленные центры Республики (Баку, Гянджа, Сумгаит), в которых частота ВПР превышала среднереспубликанский показатель – на 1,5-2%. К районам с высокой частотой ВПР (выше среднереспубликанского) также относятся Шеки-Закатальская, Куба-Хачмаская и Масаллы-Ленкоранская зоны. Апшерон также имеет высокие показатели регистрации пороков развития, но, так как он является миграционным центром страны, то рассматривать его как отдельный обособленный регион мы не считали возможным.

Изучение распределения детей с ВПР по месту проживания родителей представлено в табл. 1.

Нами выявлено, что заболеваемость и частота ВПР достоверно ($p < 0,05$) выше в Шеки-Закатальском регионе. Известно, что такие зоны, как Шеки-Закатальская и Масаллы-Ленкоранская, традиционно являются центром пристального внимания генетиков и постоянно удерживают лидирующие позиции по врожденным порокам. В 1,5 раза ниже заболеваемость ВПР в Шемахинском ($p < 0,05$) и Физулинском ($p < 0,05$) регионах. Еще меньше заболеваемость ВПР в Нахичевани, которая достоверно различается от Шеки-Закатальского и Куба-Хачмазского региона ($p < 0,001$).

Следует отметить, что регион, не имеющий практически развитой промышленности, является самым «спокойным» в плане выявляемости ВПР среди новорожденных. В связи с этим, уровень ВПР в 2 раза ниже среднереспубликанского показателя (0,6%) нами был установлен как низкий и зарегистрирован в Евлахском районе Республики, который входит в Сабирабад-Агджабединский регион.

Таблица 1

**Динамика выявленных врожденных пороков развития
в обследованных регионах Азербайджана за 2001-2007гг.**

Регион/ район	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	Итого
г.г.Баку, Сумгаит	374	193	206	257	321	434	468	2253
Куба- Хачмас	32	28	28	64	40	47	42	281
Шеки- Закатала	9	4	9	13	23	19	13	90
Шамаха- Исмаиллы	20	30	25	46	37	48	34	240
Гянджа- Казах	37	28	22	49	85	68	63	352
Сабирабад- Агджабеди	33	31	27	64	79	68	65	367
Нахичевань	5	2	4	8	8	5	8	40
Агдам- Физули	5	4	2	2	2	2	6	23
Масаллы- Ленкорань	12	3	11	25	29	34	29	143
Всего	527	323	334	528	624	725	728	3789

В ходе исследования также установлено, что частота ВПР в сельской местности достоверно ниже, чем в городской. Так, из общего числа исследованных карт сельские жители составили 39,17%, городские – 60,83%.

Анализ динамики рождаемости детей с ВПР в соотношении к общему числу новорожденных в обследованных регионах в исследуемый период показал рост числа новорожденных с ВПР. Так, в I регионе максимальное число ВПР отмечалось в 2007 г, минимальное – в 2002 г. При этом в данном регионе динамический рост наблюдался с 2003 г. Напротив, во II регионе роста не

отмечалось, максимальное число ВПР среди новорожденных выявлено в 2004 г, минимальное – в 2002-2003 гг. с одинаковой частотой. В Шамаха-Исмаиллинском регионе (III) динамического роста ВПР также не наблюдалось. В этом регионе максимальное число случаев рождения детей с ВПР выявлено в 2005 г, минимальное – в 2002 г. В остальных регионах обследования также не наблюдалось динамического роста. Так, в Шеки-Закатальском (IV) и Масаллы-Ленкоранском (IX) регионах максимальное количество детей с ВПР выявлено в 2006 г, минимальное – в 2001 и 2002 гг. соответственно. В целом же по районам максимальное число ВПР выявлено в 2007 г, минимальное – в 2002 г (график 2).

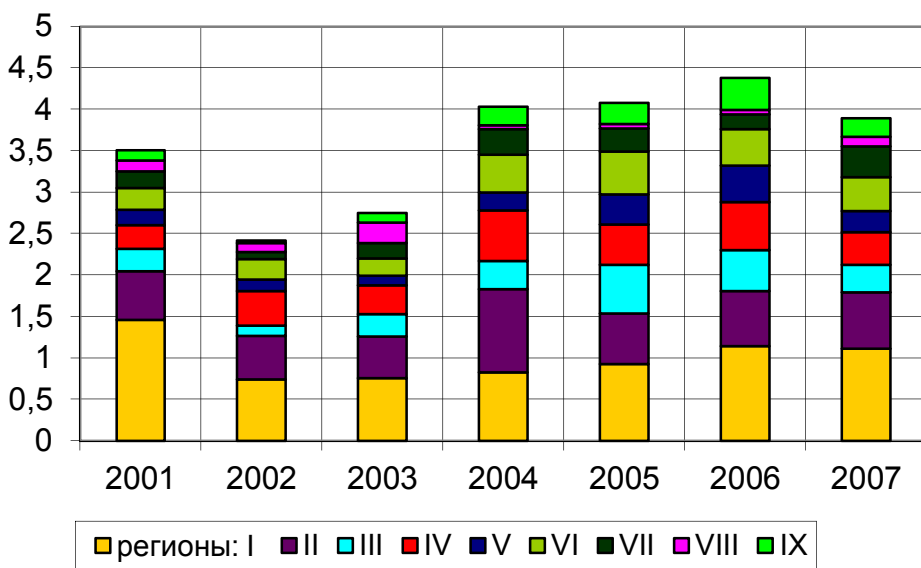


График 2. Относительное число детей с врожденными пороками развития по регионам и годам

Полученные результаты показали, что в I регионе (Баку, Сумгаит) наибольшее число детей с ВПР относительно количеству новорожденных отмечено в 2001 г – 1,46%, в 2006 и 2007 гг. этот показатель составил 1,14 и 1,11% соответственно. В Куба-

Хачмазском (II) регионе количество новорожденных с ВПР родилось в 2004 г – 1,0%, тогда как в 2001-2003 гг. этот показатель в среднем составил соответственно 0,59, 0,53 и 0,50%, а в период 2005-2007 гг. – наблюдался динамический рост детей с ВПР – 0,61, 0,67 и 0,68% соответственно. В III регионе обследования – Шамаха-Исмаиллинском относительный процент детей с ВПР отмечался чаще в 2005 г – 0,58%, в период 2001-2004 гг. процент таких детей составил соответственно 0,27, 0,12, 0,27 и 0,34%, в 2006-2007 гг. – 0,49 и 0,33%. При анализе относительного числа ВПР в Шеки-Закатальском регионе выявлено, что сравнительно высокие показатели отмечены в 2004 г (0,61%) и 2006 г (0,58%), в другие годы обследования число детей с ВПР распределилось следующим образом: в 2001 г – 0,28%, 2002 г – 0,42%, 2003 г – 0,35%, 2005 г – 0,49% и в 2007 г – 0,40% детей. В Сабирабад-Агджабединском регионе, также как в Масаллы-Ленкоранской зоне, наибольшее число детей с ВПР в процентном соотношении от новорожденных выявлено в 2006 г соответственно 0,44 и 0,39%. В VI, Гянджа-Казахском регионе обследования наибольшее число детей с ВПР относительно новорожденным выявлено в 2005 г – 0,52%, в Агдам-Физулинском регионе – в 2007 г (0,37%). Согласно полученным результатам, детей, рожденных с ВПР, менее всех было в Нахичевани. В этом регионе обследования в 2003 г процент детей с ВПР составил 0,24%, в другие годы обследования средний показатель таких детей составил: в 2001 г – 0,13, 2002 г – 0,11, в 2004-2006 гг. – по 0,05%, в 2007 г – 0,12%.

Таким образом, изучение динамики частот на протяжении всех 7 лет выявило неуклонный рост частоты ВПР по всей республике. За последние годы частота ВПР увеличилась почти в 1,67 раза (2007 г в сравнении с 2002 г). В общем, в период 2001-2007 гг. число случаев с ВПР достоверно повысилось с 527 в 2001 г до 728 в 2007 г ($p < 0,05$). В гг. Баку-Сумгаит количество выявленных случаев ВПР повысилось в 1,25 раза в период 2001-2007 гг. Наиболее высокий подъем количества выявленных случаев от общего количества ВПР повысился в регионах Масаллы-Ленкорань в 2,42 раза, Сабирабад-Агджабеди – в 1,7 раз, Шама-

ха-Исмаиллы – в 1,44 раз.

При сравнении показателей встречаемости ВПР среди доношенных и недоношенных детей, выявлено, что у недоношенных новорожденных данные пороки регистрировались в 2 раза чаще, чем у доношенных. У доношенных детей встречаемость ВПР в период 2002-2004 гг. практически находилась на одном уровне, а в 2005 г она несколько снизилась, в среднем на 2,0%. Напротив, у недоношенных детей отмечался относительный рост числа случаев ВПР, который в 2004 г достиг максимума (50,3%), но в 2005 г число зарегистрированных случаев ВПР в сравнении с 2004 г уменьшилось на 11,7%. Для новорожденных с врожденными аномалиями среди мертворожденных в течение 2002-2006 гг. частота практически не изменилась. Пик пришелся на 2003-2004 гг., хотя сохранялась незначительная, но постоянная тенденция к росту.

В 70% случаев мертворождения пороки развития явились основной причиной смерти, в 30% – были расценены как сопутствующая патология.

Согласно международной классификации, случаи ВПР делятся на изолированные ВПР, сочетанные формы, множественные ВПР и редко встречаемые формы.

Отметим, что имеются единичные эпидемиологические исследования по выявлению ВПР в республике. В данной научной работе мы использовали проспективный анализ для определения общей тенденции пороков по регионам.

В целом лидирующее положение в уровне ВПР среди новорожденных в Азербайджанской Республике заняли аномалии сердечно-сосудистой системы и ЦНС. На следующем месте – множественные пороки развития. Затем следовали пороки развития мочеполовой системы.

Среди изолированных пороков большее число составили пороки сердечно-сосудистой системы (36,61%), а также пороки ЦНС (14,06%).

В графу 7 «другие пороки» были включены пороки костно-мышечной, дыхательной, синдром Дауна, а также редко встречаемые формы: гипотиреоз, ихтиоз и др.

Важным компонентом в системе регистрации аномалий развития является обязательный подробный отчет обо всех случаях выявленных ВПР с постоянной экспертной оценкой поступающих сообщений. Распределение выявленных ВПР согласно регистру EUROCAT представлено в табл. 2.

Таблица 2

Частота встречаемости различных форм врожденных пороков развития в Азербайджанской Республике в период 2001-2007 гг. по классификации EUROCAT

№№	Порок	Всего по регионам обследования (n=3789)	
		Абс. ед.	В % от общего числа ВПР
1.	Анэнцефалия	58	1,53
2.	Спинномозговая грыжа	167	4,41
3.	Энцефалоцеле	32	0,84
4.	Гидроцефалия	276	7,28
5.	Микротия	69	1,82
6.	Заячья губа	82	2,16
7.	Расщелина нёба	101	2,67
8.	ВПС	1387	36,61
9.	Атрезия пищевода	28	0,74
10.	Атрезия ануса	88	2,32
11.	Гипоспадия	168	4,43
12.	Редукционные пороки конечностей	307	8,1
13.	Полидактилия	307	8,1
14.	Диафрагмальная грыжа	18	0,48
15.	Агнезия/дисгенезия почек	2	0,05
16.	Гастрошизис	2	0,05
17.	Синдром Дауна	195	5,15
18.	Множественные пороки развития	481	12,7
19.	Омфалоцеле	21	0,55

Проведенный анализ данных показал, что удельный вес ВПС в общем количестве выявленных пороков составил 36,61% ($p \leq 0,001$). Множественные пороки развития составили 12,7% ($p \leq 0,001$), причем чаще встречались сочетания пороков ЦНС и сердца. В структуре форм ВПР обращает на себя внимание достоверно частая встречаемость гидроцефалии – 7,28% ($p \leq 0,001$), которая, согласно Международной классификации, утвержденной ВОЗ, относится к VI группе ВПР ЦНС – пороки развития вентрикулярной системы и подпаутинного пространства.

Сравнительно часто, причем с одинаковой частотой, встречались полидактилия и редукционные пороки конечностей – 8,1% ($p \leq 0,001$), а также синдром Дауна – 5,15% ($p \leq 0,001$), а такие пороки как агнезия почек и гастрошизис диагностировались крайне редко – 0,05% ($p \leq 0,001$).

При сравнении полученных нами результатов со средними европейскими показателями выявлено, что частота встречаемости таких пороков как анэнцефалия, атрезия пищевода, диафрагмальная грыжа, агнезия/дисгенезия почек, омфалоцеле и гастрошизис в нашей Республике не отличалась от европейской. В то же время, частота других пороков превышала европейские показатели в несколько раз ($p < 0,01$) (таблица 3).

Установлено, что число МВПР превалировало в Баку-Сумгаитском и Куба-Кусарском регионах, составив соответственно 1,02 и 0,67. Пороки развития ЦНС на 1000 живорожденных также чаще определялись в Баку-Сумгаитском (1,83) и Куба-Кусарском регионах (1,64). При этом высокая частота этого порока развития наблюдалась в Шеки-Закатальском и Гянджа-Казахском регионе – 1,07 и 0,96 соответственно. Анализируя полученные данные выявлено, что ВПМПС чаще встречались в Баку-Сумгаитском регионе, составив 0,87 на 1000 живорожденных. В других районах частота была значительно ниже и в Куба-Кусар, Шамаха-Исмаиллы и Шеки-Закатальском регионе практически не отличалась между собой – 0,26, 0,24 и 0,24 соответственно. Низкая частота этого порока наблюдалась в Масаллы-Ленкоранском регионе и Нахичевани – 0,04 и 0,03 соответственно.

ВПЖКТ составили небольшой удельный вес среди форм ВПР, причем чаще эта форма встречалась в Баку-Сумгаитском регионе – 0,53, в то время как Шамаха-Исмаиллинском не регистрировалась вовсе.

Таблица 3

**Сравнительные данные частоты
врожденных пороков развития с данными
Европейского Международного регистра**

Нозологическая форма	Собственные данные (%)	Данные международного регистра (%)
Анэнцефалия	1,53	0,08-1,6
Спинномозговая грыжа	4,41	0,1-0,7
Энцефалоцеле	0,84	0,03-0,3
Гидроцефалия	7,28	0,2-0,8
Микротия	1,82	0,01-0,08
Заячья губа	2,16	0,2-0,7
Расщелина нёба	2,67	0,2-0,8
ВПС	36,61	5,7
Атрезия пищевода	0,74	0,1-0,5
Атрезия ануса	2,32	0,1-0,5
Гипоспадия	4,43	0,1-0,26
Редукционные пороки конечностей	8,1	0,2-0,7
Полидактилия	8,1	0,4-1,18
Диафрагмальная грыжа	0,48	0,03-0,4
Агнезия/дисгенезия почек	0,05	0,02-0,4
Гастрошизис	0,05	0,1-0,3
Синдром Дауна	5,15	0,7-1,4
Множественные пороки развития	12,7	0,9-2,4
Омфалоцеле	0,55	0,08-0,67

Из всех форм ВПР в процессе мониторинга выявлялась большая частота ВПССС. Так, в Баку-Сумгаитском регионе частота этого порока на 1000 живорожденных составила 2,75, в Куба-Кусарском – 1,17, в Шамаха-Исмаиллинском – 1,0, Гянджа-Казахском – 0,99. В отличие от вышеперечисленных форм, врожденные пороки опорно-двигательной системы (ВПОДС) сравнительно чаще наблюдались в Агдам-Физулинском регионе – 0,12, и Баку-Сумгаитском регионе – 0,11, тогда как в Масаллы-Ленкоранском регионе – лишь 0,01.

Таким образом, Баку-Сумгаитский регион лидировал по частоте встречаемости почти всех форм ВПР.

Изучение рождаемости детей с ВПР по месяцам года за исследуемый период показало, что наибольшее число таких детей родилось летом – 1122 (29,6%); весной – 947 (25,0%); осенью – 932 (24,6%) и зимой – 788 (20,8%). При анализе уровня рождаемости детей с ВПР по месяцам было установлено, что максимальные цифры приходятся на сентябрь – 11,24%, июль – 10,15%, август – 10,18%, а наименьшие – на февраль – 7,94%, ноябрь – 5,11% и декабрь – 4,5% (график 3).

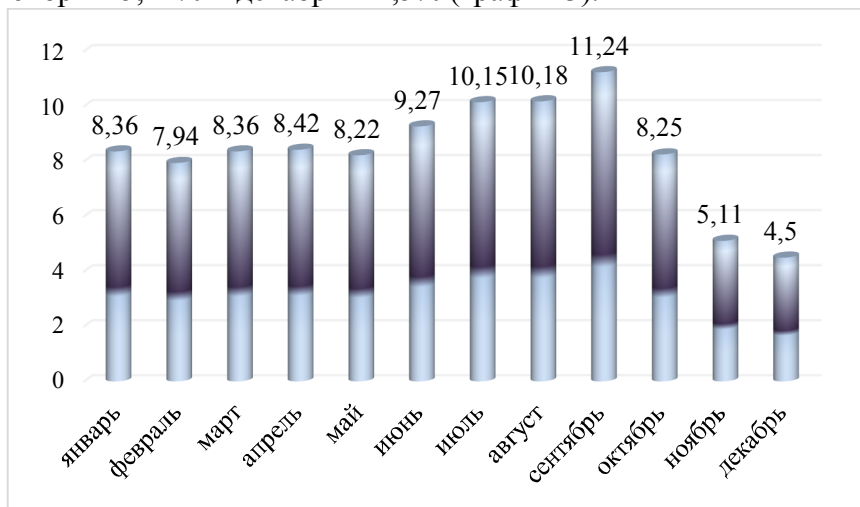


График 3. Уровень рождаемости детей с врожденными пороками развития по месяцам за период с 2001 по 2007 гг. (на 1000 новорожденных)

Дети с ВПР чаще рождались в сентябре, июле и августе, чем в ноябре, декабре и феврале ($p < 0,05$). Следовательно, максимальное число аномальных зачатий приходилось на осенне-зимний период, что может быть связано с ростом заболеваемости родителей ОРВИ и в связи с этим приемом лекарственных препаратов.

Таким образом, опираясь на основные международные принципы работы систем мониторинга, нами была получена информация о распространенности ВПС в Азербайджане. Низкая выявляемость ВПС среди детей в Азербайджане ставит задачи по совершенствованию диагностики и полноты регистрации ВПС в мониторинговой системе ВПР и требует введение в действие более неуязвимых систем управления этими аномалиями.

Мы предлагаем составить карту на каждого новорожденного с ВПР или же вести отдельный журнал регистрации новорожденных с ВПР, где в обязательном порядке наряду с паспортными данными новорожденного, отмечались бы срок и порядковый номер беременности, а также четкое соответствие диагноза ВПР нозологическим формам перечня учитываемых форм ВПР, принятых Европейским регистром и полное описание порока.

Влияние факторов риска у матерей и окружающей среды на частоту врожденных пороков развития у новорожденных. На следующем этапе работы для проведения углубленного исследования путем механической выборки были отобраны 150 семей, имеющих детей с ВПР (группа наблюдения) в различных регионах Азербайджана. Группа сравнения – 85 семей, где дети (идентичные по возрасту) не имели ВПР, формировалась путем типологической выборки.

С целью прогнозирования возможности развития внутриутробных пороков нами в результате проведенных исследований из общего числа параметров, характеризующих состояние здоровья матерей и рожденных ими детей, было отобрано 16 признаков, имеющих достоверные различия и отличающихся наиболее высокой информативностью.

В таблице 4 представлены рассчитанные нами значения этиологической фракции (ЕФ), которые были определены с уче-

том абсолютного числа женщин, родивших детей с ВПР, отличались наиболее высокой точностью и достоверностью. В зависимости от величины этиологической фракции было выделено 3 степени риска: 1-я степень риска – величина EF в пределах 1-30%, 2-я степень риска – в пределах 31-60%, 3-я степень риска – 61-99%. Вероятность прогноза возрастала от первой к третьей степени.

Таблица 4

**Степени и факторы риска рождения детей
с врожденными пороками развития**

Степени и факторы риска					
1-я степень (EF=1-30%)		2-я степень (EF=31-60%)		3-я степень (EF=61-99%)	
Факторы	EF	Факторы	EF	Факторы	EF
Мертворождения	10,3	Преэклампсия II половины берем.	35,1	TORCH-инфекции	61,2
Самопроизвольные выкидыши	14,7	Экстрагенитальные заболевания	47,5	Профессиональные вредности	66,3
Фетоплацентарная недостаточность	17,5	Многоводие	51,6	ОРВИ в I триместре берем.	74,1
Наследственность	8,0	Плохие материальные и жилищно-бытовые условия	57,1		
Неполноценное питание	21,7				
Прием лекарственных средств	22,8				
Анемия	19,3				
Вредные привычки (алкоголь, курение)	25,8				
Угроза прерывания беременности в I триместре	28,1				

Прим.: величины этиологической фракции (EF) приведены в %

На основании изученных факторов и степеней риска, а также определения этиологической фракции были сформированы 3 группы риска: группа среднего (EF=1-30%), повышенного (31-60%) и высокого риска (61-99%).

Сравнительный анализ величин этиологической фракции показал, что наибольший риск рождения детей с ВПР следует ожидать среди женщин, перенесших ОРВИ в первом триместре беременности (EF=74,1%), сталкивающихся с профессиональными вредностями (EF=66,3%) и имеющих TORCH-инфекцию (EF=61,2%).

К высокому риску также относились неудовлетворительные материальные и жилищно-бытовые условия (EF=57,1%), многоводие (EF=51,6%) и экстрагенитальные заболевания (EF=47,5%).

Таким образом, выявленные нами медико-демографические и социально-гигиенические особенности женщин с ВПР плода и новорожденного могут служить индивидуальными факторами риска развития данной патологии. Вместе с тем, необходимо отметить, что некоторые факторы риска являются частью социального окружения и относятся к сфере поведения человека. Это дает основание считать, что проблема предупреждения возникновения аномалий развития плода является не только медицинской, но и социальной.

Отрицательная динамика состояния здоровья населения в определенной степени связана с негативным воздействием различных антропогенных факторов окружающей среды.

Азербайджан характеризуется достаточной протяженностью территории, население проживает в различных климато-географических, экологических и социально-экономических условиях, что и определяет в значительной степени заболеваемость. Причиной выбора Апшеронского полуострова как объекта для изучения, стал тот факт, что данный регион является зоной промышленной агломерации, лидирует в экономике и, соответственно, негативно влияет на окружающую среду. Центральные-низменные районы республики являются сельско-аграрными и традиционно остаются ведущими сельскохозяйственными регионами. Губа-Гусарская зона является аграрным регионом и

ведущей курортной зоной Азербайджана.

При изучении частоты ВПР новорожденных за период с 2001 по 2007 гг. в трех отдельно взятых регионах и по республике в целом выявлена неравномерная распространенность данной патологии внутри исследуемой популяции, что может быть обусловлено своеобразием экологической обстановки обследованных районов.

Частота ВПР плода наиболее высока в самой экологически неблагоприятной зоне – на Апшеронском полуострове, составившая в среднем 17:1000 новорожденных ($p < 0,05$). При этом, если в 2000 году частота анализируемых пороков была равна 9:1000 новорожденных, то в 2004 году составила 25:1000, т.е. увеличилась в 2,7 раза.

Важно отметить, что с ростом отрицательного антропогенного воздействия на окружающую среду имеется достоверное повышение частоты ВПР. В Губа-Гусарской зоне республики, считающейся в экологическом отношении достаточно благополучной, частота ВПР плода в течение 6 лет колебалась от 9 до 24 на 1000 новорожденных и составила в среднем 16,5:1000, приближаясь к аналогичному показателю по Апшерону и опережая базовый показатель по республике в 1,1 раза, что может быть связано с появлением новых антропогенных воздействий ($p < 0,05$).

В центрально-низменных районах республики, являющихся типично сельскими районами с невысоким техногенным загрязнением воздушного бассейна, уровень ВПР был достоверно ниже среднереспубликанских показателей и составил в среднем 9:1000 новорожденных ($p < 0,01$), что, на наш взгляд, не всегда отражает истинную картину распространенности пороков развития и может быть также связано с низким уровнем диагностики. Вместе с тем необходимо отметить, что в данных районах также прослеживалась тенденция к повышению частоты пороков развития с максимальным уровнем в 2004 году – 12:1000 новорожденных.

Во всех трех регионах периодические спады ВПР перемежаются подъемами. Примечательно наличие синхронности в цик-

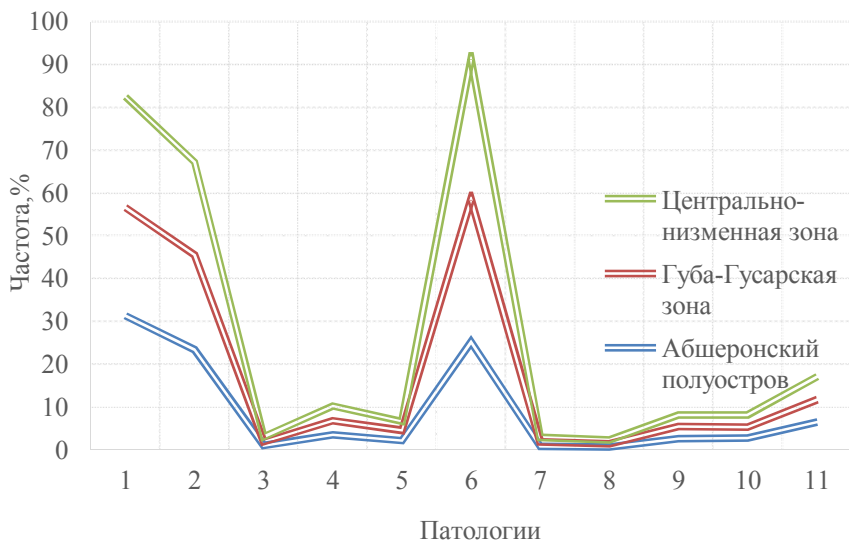
личности частоты ВПР в наблюдаемых зонах, хотя все они находятся в различных климатогеографических условиях и различаются степенью антропогенной и техногенной загрязненности. Циклические изменения частоты ВПР в наблюдаемых регионах могут указывать, с одной стороны, на непостоянное влияние повреждающих факторов, а с другой – на появление новых тератогенных воздействий. Так, следует отметить, что максимальное количество ВПР в среднем по Азербайджану приходилось на 2004 год, что может быть связано с максимальным загрязнением биосферы в 2002-2003 годах и, следовательно, мутагенным воздействием генотоксикантов на половые клетки родителей и рождением детей через год.

Структура ВПР в трех зонах наблюдения различалась и зависела от степени и характера загрязнения окружающей среды. Так, на Апшероне основными источниками загрязнения окружающей среды являются нефтеперерабатывающие предприятия, предприятия промышленности, автотранспорт, коммунально-бытовой сектор, а также, расположенный недалеко от города Баку, полигон для уничтожения устаревших и запрещенных к использованию ядохимикатов.

В центрально-низменных районах республики основными источниками вредных веществ являются минеральные удобрения, вносимые в почву и пестициды. Среди бывших Советских республик Азербайджан занимал одно из первых мест по количеству используемых пестицидов и химикатов на гектар площади. Именно в этом регионе до сих пор сохраняются локальные местонахождения пестицидов, а население близлежащих сел использует эти вещества на своих участках.

В Губа-Гусарском регионе, наряду с воздействием на биосферу пестицидной нагрузки, в последние годы также отмечается выраженная степень антропогенной и техногенной денатурации окружающей среды, связанная с быстрым развитием курортной инфраструктуры и, следовательно, с частичным переходом этого региона из сельско-аграрного в промышленно-аграрный.

После проведения анализа всех нозологических форм ВПР и отнесения их к определенным анатомическим системам, были выделены наиболее часто встречающиеся группы аномалий в соответствии с кодами по МКБ-10. При изучении структуры ВПР в целом по трем исследуемым зонам, нами было выявлено преобладание пороков развития ЦНС (30,4%), множественных пороков развития (27,5%) и гипоспадий (22,4%) (график 4).



1 – множественные пороки; 2 – гипоспадии; 3 – пороки диафрагмы; 4 – пороки костно-суставного аппарата; 5 – синдром Дауна; 6 – пороки развития ЦНС; 7 – врожденные пороки сердца; 8 – пороки передней брюшной стенки; 9 – пороки челюстно-лицевого аппарата; 10 – пороки ЖКТ; 11 – другие пороки

График 4. Частота врожденных пороков развития в различных регионах Азербайджана

В структуре ВПР по Апшеронскому полуострову, как урбанизированной территории промышленной агломерации, первое место занимают множественные пороки развития (31,3%) определяемые, по-видимому, комплексом тератогенных средовых

факторов.

В Губа-Гусарской и в центрально-низменной зонах на первый план в общей структуре выходят пороки ЦНС (33,4% и 32,8% соответственно). Следовательно, в исследованных регионах имеется влияние специфического генотоксического фактора, оказывающего тератогенное воздействие на ЦНС.

Вероятно, данным фактором могут служить продукты химизации сельского хозяйства, в частности, гексахлоран, который стоит на одном из первых мест по своему влиянию на загрязнение природной среды из-за высокой токсичности и кумулятивности. Это также совпадает с мнением других авторов, рассматривающих пестициды в качестве внешних факторов, способствующих появлению дефекта развития нервной трубки.

Сельское население является наиболее многочисленной популяцией с высокой степенью риска воздействия пестицидов. Проведенные нами исследования показали, что 43,8% женщин, что определялось по региону проживания – жительниц села, родившие детей с ВПР, работали на индивидуальных участках и в фермерских хозяйствах, применяли пестициды для борьбы с насекомыми, а при выполнении агротехнических работ имели контакт с минеральными удобрениями.

Таким образом, в связи с приведенными данными изучение частоты пороков развития, зависящих от экологической ситуацией, можно рассматривать как информативный показатель антропогенного загрязнения окружающей среды, который следует использовать при оценке влияния экологической ситуации на здоровье населения в конкретном регионе. Исходя из этого, проведение клинико-эпидемиологических исследований частоты и структуры ВПР в регионах с различной степенью загрязнения внешней среды имеет большое практическое значение, так как негативное воздействие на окружающую среду формирует патологические сдвиги, медико-биологические последствия которых могут быть самыми серьезными.

Одними из наиболее распространенных тяжелых врожденных патологий являются врожденные пороки сердца (ВПС), которые составляют около одной трети всех врожденных дефектов, и

являются основной причиной самопроизвольного аборта, мертворождения, неонатальной и младенческой смертности и основной причиной многих медикаментозных аборт.

На основе проведенного анализа были рассчитаны абсолютный прирост и темп прироста ВПС. На фоне относительного постоянства случаев ВПС в 2002-2004 гг. с 2005 г. наблюдается скачок абсолютного прироста и увеличение скорости темпа прироста ВПС. В среднем всего за исследуемый период абсолютный прирост составил 44,5%, а темп прироста – 138,3%.

В обследуемый нами период, по данным азербайджанских экологов, максимальный выброс вредных веществ в атмосферу отмечен в 2005 г. – 1054,3 тыс. тонн, тогда как в 2006 и 2007 гг. он составил 875,1 и 969,9 тыс. тонн, соответственно.

Мы изучили корреляционную взаимосвязь числа случаев ВПС и средней годовой концентрацией (м/м^3) выбросов вредных веществ в атмосферу в г. Баку, используя при этом данные Национального Департамента по Мониторингу Окружающей Среды Министерства Экологии и Природных Ресурсов Азербайджана за период 2001-2007 гг. и рассчитали коэффициент детерминации или величину достоверности аппроксимации. Согласно полученным данным, между числом случаев ВПС и концентрацией вредных веществ в атмосфере выявлена корреляция различной интенсивности и получены прогностические модели. По результатам проведенного исследования определялась сильная корреляционная связь частоты ВПС со среднегодовой концентрацией диоксида серы (SO_2) в атмосферном воздухе $r=0,972$.

Проведенные в период 2001-2007 гг. в г. Баку исследования выявили весьма высокую связь частоты ВПС со среднегодовой концентрацией в атмосфере диоксида серы $r=0,972$ ($p<0,001$). Не выявлена средняя корреляционная связь между частотой ВПС и формальдегида (CH_2O) - $r=0,706$ ($p>0,005$), диоксида азота (NO_2) - $r=0,701$ ($p>0,005$), среднегодовой концентрацией серной кислоты и фтористым водородом - $r=0,658$ ($p>0,005$), а также со среднегодовой концентрацией в атмосфере фурфурола - $r=0,636$ ($p>0,005$). Получена достоверная прогностическая мо-

дель ВПС и диоксида серы ($R^2=0,945$), неприемлемые модели ВПС и формальдегида ($R^2=0,498$), а также диоксида азота ($R^2=0,491$).

Со среднегодовой концентрацией загрязняющих веществ нами были сопоставлены данные частот других пороков, в частности, множественных пороков развития, гипоспадии, синдрома Дауна и *Spina bifida*.

Согласно полученным результатам, среднегодовая концентрация диоксида серы в воздухе коррелировала обратной связью с исследуемой частотой вышеуказанных ВПР. Высокая обратная корреляционная связь отмечалась с частотой случаев гипоспадии ($r= -0.736$), очень слабая связь наблюдалась с МПР ($r= -0.049$).

На фоне повышенного уровня диоксида серы в атмосферном воздухе имеется вероятность рождения 54,1% детей с гипоспадией, 20,7% – с аномалиями нервной трубки и 4,0% – с синдромом Дауна.

Максимальная корреляция отмечалась между среднегодовой концентрацией диоксида азота и частотой гипоспадии ($r= +0,506$). В этом случае факторный признак определял 25,6% случаев рождения детей с этой аномалией. Соответствие регрессионной модели составило 27,2%. Корреляция между среднегодовой концентрацией в атмосферном воздухе диоксида азота и частотой случаев рождения с синдромом Дауна отмечалась прямой и заметной ($r= +0,428$). Факторный признак определял 18,3% случаев рождения детей с этой аномалией, соразмерность регрессионной модели, также как в случае с диоксидом серы, составила 4,1%. Обратная, слабая корреляция выявлялась между концентрацией диоксида азота и частотой МПР ($r= -0,140$). Факторный признак определял вероятность рождения 2,0% детей с МПР, тождественность регрессионной модели составила 24,6%. Корреляционная связь частоты *Spina bifida* со среднегодовой концентрацией диоксида азота была слабой и прямой ($r= +0,113$). Факторный признак x (концентрация диоксида азота) определяет 1,3% дисперсии зависимого признака y (частота аномалий нервной трубки). Средняя ошибка аппроксимации,

которая обозначает соответствие регрессионной модели, составила 20,9%.

Можно полагать, что на фоне повышенного содержания диоксида азота в атмосферном воздухе имеется вероятность рождения 32,0% детей с гипоспадией, 20,9% – с дефектом нервной трубки и 4,1% – с синдромом Дауна.

Частота всех четырех рассматриваемых врожденных аномалий с концентрацией оксида азота имела прямую корреляционную связь. Высокая прямая корреляция отмечена между гипоспадией и концентрацией оксида азота в воздухе ($r = +0,734$). Аргумент x (уровень оксида азота) определяет 53,8% дисперсии зависимого признака y (частоту случаев гипоспадии). Средняя ошибка аппроксимации, которая определяет соответствие регрессионной модели, составила 26,8%. Заметная прямая корреляция определялась между концентрацией оксида азота и частотой синдрома Дауна ($r = +0,573$). Факторный признак x выражает 32,8% дисперсии зависимого признака y , ошибка аппроксимации в среднем составила 4,8%. Частота аномалий нервной трубки коррелировала со среднегодовой концентрацией оксида азота прямой умеренной связью ($r = +0,332$), факторный признак x выражает 11% дисперсии зависимого признака y , ошибка аппроксимации в среднем, характеризующая тождественность регрессионной модели, составила 17,0%. Между частотой МПР и концентрацией оксида азота факторный признак концентрации x определяет 9,7% дисперсии зависимого признака частоты аномалий.

Результаты идентификации врожденных пороков развития плода. Раннее выявление плодов с наследственной и врожденной патологией, предупреждение их рождения, мониторинг развития плода, исследование признаков патологических состояний являются главными задачами пренатального периода, так как чем позже выявляется патология плода, тем сложнее последствия для супругов.

Нами в период 2001-2010 гг. ультразвуковым методом обследовано 107796 женщин в возрасте 16-45 лет на 10-12 и 20-24 неделях беременности. В ходе эхографического исследования

определяли основные параметры фетометрии: бипариетальный размер головы (БПР), диаметр бедра (ДБ), окружность живота (ОЖ). Учитывая, что при ВПР изменения затрагивают не только плод, но и его провизорные органы нами также значительное внимание уделялось характеристике провизорных органов – плаценте, околоплодным водам, пуповине (рис. 1).



Рис. 1. Сканогамма беременной М.Т., 28 л, беременность 12-13 нед. Анэнцефалия

Для дифференциальной диагностики экзэнцефалии и анэнцефалии мы дополнительно проводили доплеровское исследование, при котором был выявлен кровоток, а, как известно, при анэнцефалии отсутствует характерная картина сосудистой системы (рис. 2).

Среди обследованных женщин у 987 (0,91%) выявлены пороки развития плода. Установлено, что среди выявленных ультразвуковой диагностикой ВПР значительную долю составляли пороки мочеполовой системы – 291 (29,5%), ЦНС – 219 (22,2%), МВПР – 176 (17,8%).

Одним из самых тяжелых пороков, приводящих к смерти, является гидроцефалия. При нем полностью отсутствуют полушария головного мозга. Предполагается, что при данном виде порока происходит полная двусторонняя акклюзия внутренних

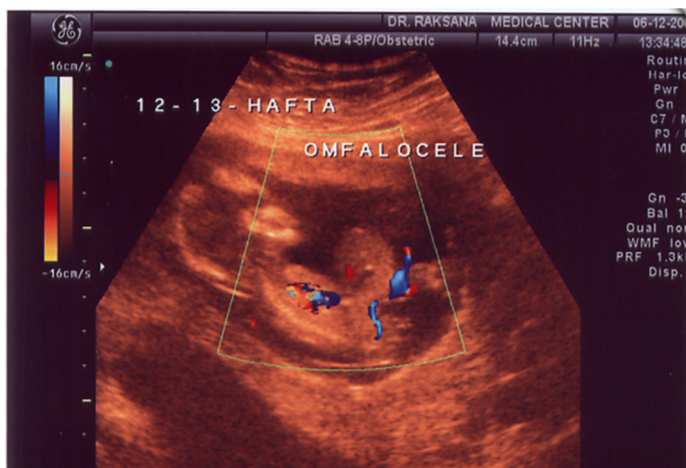


Рис. 2. Допплерограмма беременной А.Г., 26 л, беременность 12-13 нед. Омфалоцеле

сонных артерий. Это вызывает массивные инфаркты коры головного мозга. УЗ-картина характеризуется наличием заполненных жидкостью полостей мозга и полным или почти полным отсутствием коры головного мозга. Наиболее ранняя диагностика данного порока отмечалась в 11-12 недели беременности. В наших исследованиях также отмечалась ранняя диагностика (18-19 недель гестации).

Часто встречалась аномалия развития позвоночного столба, возникающая в процессе закрытия нервной трубки – Spina bifida. При этой патологии различают менигоцеле и менингомиелоцеле. В первом случае происходит дефект оболочки спинного мозга, а во втором случае и оболочки, и самой нервной ткани. Наиболее характерное расположение дефекта это поясничный и крестцовый отделы позвоночника. В наших исследованиях наиболее раннее диагностирование данного порока было в 13-14 недель.

Согласно результатам проведенного исследования, наряду с частой встречаемостью ВПР ЦНС и множественными ВПР, также часто отмечались ВПР мочеполовой системы.

По данным многочисленных исследований визуализация почек плода с помощью трансвагинальной эхографии возможна в большинстве случаев с 12-13 недель гестации. В 10-11 недель беременности эхогенность почек весьма высока. С увеличением срока беременности эхогенность почек снижается.

Нужно отметить, что при мультикистозе почек происходит замещение почечной ткани несообщающимися кистами. В большинстве случаев патологический процесс носит односторонний характер. У наблюдаемых нами беременных процесс был правосторонний. УЗИ диагностика этой патологии, как правило, осуществляется со II половины беременности.

Мочевой пузырь визуализируется большинством авторов при трансабдоминальной эхографии в 12-13 недель. В наших исследованиях это оказалось возможным в 14 недель.

Необходимо отдельно подчеркнуть, что практически не выявляются врожденные пороки сердца (ВПС) – 5 (3,4%). Однако высокая распространенность этой патологии среди новорожденных (по мировым данным статистики данная нозология достигает 22-28%), их основная роль в структуре ВПР как причины ранней неонатальной и младенческой смертности подтверждают актуальность дородовой диагностики ВПС у плода.

Учитывая наибольшую эффективность высококвалифицированной пренатальной диагностики ВПР методом ультразвуковой диагностики, нами обобщены данные частного Центра с хорошей технической базой обеспечения – УЗИ аппарат с необходимыми датчиками, в том числе аппарат для импульсной доплерографии с цветным картированием для исследования сердечно-сосудистой системы плода, что позволило поднять на качественно новый уровень технологию ультразвуковых исследований патологии плода второго уровня подтверждающей диагностики. По данным разных годов (с 2002-2005 гг.) эта цифра варьировала от 19,6 до 28%.

Таким образом, полученные результаты позволяют сделать вывод об эффективности использования в пренатальной диагностике пороков у плода ультразвуковых методов исследования беременных женщин. УЗИ-скрининг позволил снизить частоту

рождения детей с ВПР в Азербайджане за период 2001-2010 гг. на 21,3%.

Результаты HLA-типирования супружеских пар в азербайджанской популяции. В течение исследования мы изучили возможности влияния локуса HLA-DR и DQ на развитие ВПР и выявление ассоциативных связей между этим осложнением и HLA-антигенами II класса в азербайджанской популяции.

Обследовано 29 семейных пар, у которых в анамнезе имело место рождение ребенка с ВПР и 22 семейных пар без осложнений (контрольная группа) в азербайджанской популяции. Пациентки были в возрасте от 17 до 46 лет, средний возраст – $28,6 \pm 7,0$ лет. Контрольная группа была сопоставима по возрасту с основной группой, средний возраст составил – $24,1 \pm 3,8$ лет.

Мы проанализировали влияние на риск возникновения ВПР плода наличие аллелей DQA1 и DQB1. Наличие аллелей DQA1*0101/4 (OR = 8,91, 95% ДИ: 1,88-42,17), DQA1*0103 (OR = 8,91, 95% ДИ: 1,74-11,51), DQA1*0501 (OR = 88,90, 95% ДИ: 28.53-276,98), а также DQB1*0301 (OR = 22,80, 95% ДИ: 9,09-57,21), DQB1*0303 (OR = 7,88, 95% ДИ: 1,85-33,49) и DQB1*0501 (OR = 2,67, 95% ДИ: 0,81-8,82) влияли на риск возникновения ВПР.

Установлено, что частота регистрации локуса HLA-DRB1 в семейных парах с ВПР выражалась увеличением содержания DRB1*04, DRB1*11, DRB1*15, локуса HLA-DQA1 – *0501 и *0301 и DQB1 – *0201 и *0301. С наличием ВПР ассоциировали аллели DQB1*0201, *0301, а также ассоциации – DRB1*04/DRQA1 *0301, DRB1*11/DRQA1*0501, DRB1*11/DQA1*0501/DQB1*0301, DRB1*04/ DQA1 *0301/DQB1*0302 и DRB1*15/DQA1*0103/DQB1*0602-8. Полученные данные позволяют нам заключить, что иммуногенетическими маркерами ВПР плода являются эти гены и особенно двух и трехлокусные гаплотипы. Носители аллелей DQA1*0101/4, DQA1*0103, DQA1*0501, DQB1*0301, DQB1*0303 и DQB1*0501 и имеющие в анамнезе ВПР плода подвержены большему риску возникновения ВПР.

Проведенные исследования показали, что у женщин чаще от-

мечалось сочетание DRB1*11/DQA1*0501/DQB1*0301 (20,69%), у мужчин – DRB1*04/ DQA1 *0301/DQB1*0302 (24,14%).

Сопоставление супружеских гаплотипов показало, что в 6 (20,7±6,5%, $p \leq 0,001$) парах была схожесть по 1 аллелю, из которых выявлены следующие аллели: DRB1*15, DQB1*0602-8, DQA1*0101, DQA1*0102, DQA1*0301, DQA1*0501. Среди данных 6 супружеских пар у 2 пар были множественные ВПР, у 1 пары – косолапие, у 1 пары – гипоспадия, у 1 – расщелина нёба у 1 пары – врожденный порок сердца. Схожесть супругов по 2 аллелям выявлена в 4 (13,8±4,2%, $p \leq 0,001$) парах – DRB1*04|DQA1*0301 (дважды) DQA1*0102/DQ*0602-8 и DRB1*09/DQA1*0301, в частности это были пары со следующими ВПР: у 1 пары – врожденный порок сердца, у 1 пары – гипоспадия, у 1 пары – косолапие и у 1 пары – множественные пороки.

Схожесть мужчин и женщин по 3 аллелям определялась в 4 (13,8±4,2%, $p \leq 0,001\%$) парах – DRB1*11/DQA1*0501/DQB1*0301 (дважды), DRB1*04/DQA1*0301/DQB1*0302, DRB1*04/DQA1*0301/DQB1*0401/2. Ассоциации, состоящие из 3-х аллелей, чаще выявлялись у 1 пары с анэнцефалией, у 2 пар с множественными пороками и у 1 пары – с гидроцефалией.

Результаты HLA-типирования супружеских пар с выкидышами в анамнезе. В ходе исследования были определены ассоциации между иммуногенетическими маркерами из антигенов системы HLA II класса и выкидышами.

Антигены системы HLA II класса трех локусов – DRB1, DQA1 и DQB1 определены в 240 образцах крови 60 супружеских пар, у которых супруги имели в анамнезе не менее 3-х выкидышей в сроки от 4-х до 8 нед. беременности. Пациентки были в репродуктивном возрасте от 18 до 46 лет, средний возраст составил 29,5±6,8 лет. У женщин контрольной группы возраст находился в пределах от 24,5 до 27,7 лет. 95% доверительный интервал возраста у женщин основной группы с выкидышами в анамнезе был в пределах от 27,8 до 31,3 лет.

На основании результатов исследования по изучению часто-

ты встречаемости HLA-DR и HLA-DQ аллелей и их ассоциативной связи с выкидышами у супружеских пар в азербайджанской популяции установлено, что развитие данной патологии и его исход характеризуется определенными иммуногенетическими характеристиками. Значимыми маркерами предрасположенности явились аллели: HLA-DRB1*11, DQA1*0301, DQA1*0501, DQB1*0301, DQB1*0201. Кроме того, повышенный риск выкидышей ассоциирован с гаплотипами DQA1*0501/DQB1*0301 и DRB1*11/DQA1*0501, а также DRB1*11/DQA1*0501/DQB1*0301. Определилась тенденция к повышению частоты DRB1*15/DQA1*0102, DRB1*15/DQA1*0103, DQA1*0102/DQB1*0602-8. Совместимость супругов с выкидышами в анамнезе по 1 антигену составила 76,7%, по двум и трем антигенам – 71,7 и 56,7% соответственно. В контрольной группе совместимость отмечалась лишь по 1 антигену.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о позитивной ассоциативной связи антигенов HLA II класса с выкидышами.

Результаты HLA-типирования супружеских пар с остановкой развития беременности и гибелью плода в анамнезе. Нами также была изучена потенциальная связь генотипов системы HLA II класса в семейных парах с остановкой развития и гибелью плода в анамнезе.

В исследовании участвовали 35 супружеских пар с остановкой развития плода в анамнезе у женщины и 21 пара со смертью плода внутриутробно или после рождения сразу. Возраст женщин варьировался в диапазоне от 22 до 32 лет, средний возраст – $26,1 \pm 3,9$ лет. В контрольную группу были включены 22 супружеские пары, не имеющие осложнения и в возрасте в среднем $26,1 \pm 2,8$ лет.

Развитие остановилось в различные сроки: в сроке 6-7 нед. – у 15 ($42,86 \pm 12,77\%$, $p \leq 0,001$) пар, 8-9 нед – у 17 ($48,57 \pm 12,12\%$, $p \leq 0,001$) пар и 24 нед – у 3-х ($8,57 \pm 2,16\%$; $p \leq 0,001$) пар. В группе пар с гибелью плода в $42,86 \pm 16,49\%$ случаев ($p \leq 0,005$; 9 пар), ребенок умер в период 1 и 2 беременности, в $33,33 \pm 7,81\%$ случаев ($p \leq 0,001$; 7 пар) – при родах, и в $23,81 \pm 6,05\%$ случаев

($p \leq 0,001$; 5 пар) внутриутробно.

В группе с замершей беременностью или остановкой развития часто выявлялись аллели DRB1*11, DRB1*13 и DRB1*04 локуса HLA-DR – соответственно в 28,57% (контроль – 13,64%), 29,28% (контроль – 14,77%) и 15,0% (контроль – 12,50%) случаев. Относительный риск (RR) в первом случае составил 2,53 ($p < 0,05$), во втором случае – 2,39 и для аллеля DRB1*04 RR составил 1,23. В группе пар с гибелью плода аллель DRB1*11 встречалась в 40,49% (RR=4,31, $p < 0,05$), DRB1*04 – 23,80% (RR=2,19, $p < 0,05$) и DRB1*13 в 14,28 (RR=0,91, $p > 0,05$) случаев.

У пар с замершей беременностью при сопоставлении с группой контроля наблюдалось увеличение распространенности HLA-DQA1*0501 – 45,0% (контроль – 31,82%), DQA1*0301 – 20,71% (контроль – 12,5%), DQA1*0101 – 19,3% (контроль – 15,91%). Остановка развития сильно ассоциировала с аллелью DQA1*0501, на что указывало значение относительного риска – 1,75 ($p < 0,05$), с фенотипами DQA1*0301 и DQA1*0101 – 1,82 ($p < 0,05$) и 1,26 ($p < 0,05$) соответственно.

Как видно, у пар с гибелью плода частота встречаемости HLA-DQA1*0501 была незначительно выше контрольной – 32,10%. Другие аллели этого локуса, хотя и встречались в группе чаще остальных, но находились в пределах контрольных величин. Гибель плода чаще ассоциировала с фенотипом DQA1*0501 (RR=1,01, $p < 0,05$).

Результаты определения метилентетрагидрофолат-редуктазы (MTHFR) у беременных женщин с различными осложнениями акушерского анамнеза в азербайджанской популяции. Популяционно-генетические особенности полиморфизма гена MTHFR мы изучали на образцах ДНК 333 женщин, из которых 263 (79,0±2,5%) женщины с различными осложнениями беременности в анамнезе (основная группа) и 70 (21,0±4,9%) женщин без осложнений акушерского анамнеза (контрольная группа). Обследованные пациентки основной группы были в возрасте от 16 до 45 лет, средний возраст 28,3±9,73 лет, контрольной группы, соответственно от 18 до 42 лет, средний возраст 29,7±6,70 лет.

У женщин указанных групп проведен тщательный анализ анамнеза. В структуре экстрагенитальной патологии у 182 (69,2%) из 263 женщин основной группы наблюдались: анемия у 77 (42,3%), различные урогенитальные инфекции – у 105 (57,79%). У 65 (24,7%) пациенток основной группы выявлена смешанная урогенитальная инфекция (уреаплазма+ трихомонада+хламидии) в анамнезе, в контрольной группе этот показатель составил 7,1% (5 женщин).

Акушерский анамнез женщин был отягощен самопроизвольными выкидышами, неразвивающейся беременностью, преждевременными родами, мертворождением или рождением детей с ВПР.

Частота встречаемости мутации С677Т в основной группе составила $69,6 \pm 3,4\%$ (183 пациента), а частота мутации МТНFR Ala222Val – $30,4 \pm 5,1\%$ (80). В контрольной группе мутация С677Т встречалась у 48 ($68,6 \pm 6,7\%$) женщин и мутация Ala222Val соответственно у 22 ($31,4 \pm 9,9\%$). Таким образом, из 333 обследованных женщин локус С677Т отмечен у большинства – 231 ($69,4 \pm 3,0\%$), у остальных 102 ($30,6 \pm 4,6\%$) женщин – локус Ala222Val.

Определение МТНFR выявило, что в основной группе нормальный генотип, обозначаемый как СС (на обеих хромосомах нормальные варианты гена), отмечался у 135 ($51,3 \pm 4,3\%$), гетерозиготный – СТ (на одной хромосоме – нормальный ген, а на другой мутантный) – у 106 ($40,3 \pm 4,8\%$) и гомозиготный генотип по мутантному гену – у 22 ($8,4 \pm 5,9\%$) (график 5).

Как видно из представленного графика, генотип СС при полиморфизме МТНFR С677Т выявлялся у 90 ($34,2 \pm 5,0\%$) женщин, генотип СТ – у 73 ($27,7 \pm 5,2\%$), генотип ТТ – у 20 ($7,6 \pm 5,9\%$), соответственно при мутации Ala222Val – у 45 ($17,1 \pm 5,6\%$), у 33 ($12,5 \pm 5,7\%$) и у 2 ($0,9 \pm 6,7\%$) женщин. В контрольной группе выявлены лишь нормальный и гетерозиготный генотипы в $80,0 \pm 4,8\%$ (56) и $20,0 \pm 10,7\%$ (14) случаев соответственно.

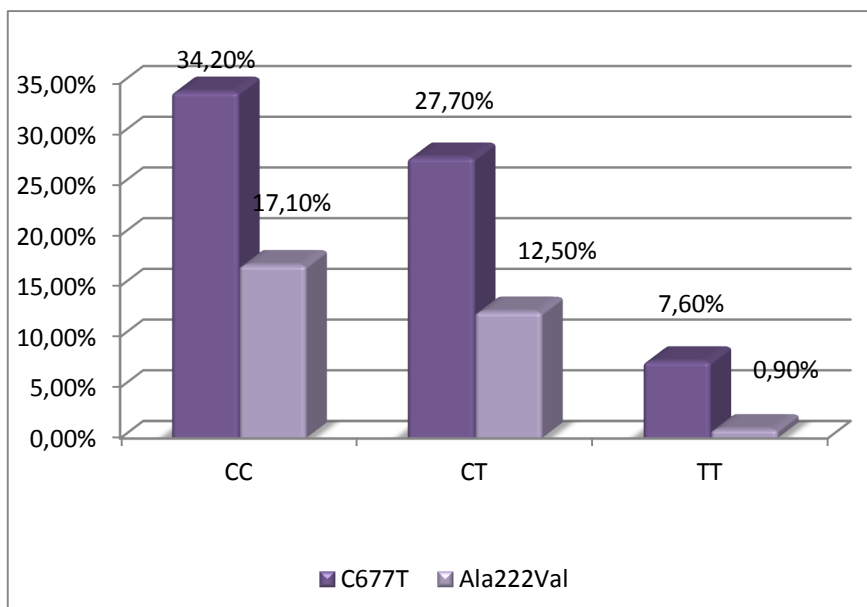


График 5. Частота генотипов по полиморфизмам C677T и Ala222Val гена MTHFR (n=263)

При сравнении частоты встречаемости нормального генотипа CC контрольной и основной групп отмечалась сравнительно низкая (почти в 1,5 раза) частота его у женщин с гестационными осложнениями, что достоверно отличалось от контрольных показателей ($t=4,46$, $p\leq 0,001$). Встречаемость гетерозиготного генотипа CT в основной группе также была высокой, однако сравнение частоты гетерозиготного генотипа CT у женщин обеих групп показало недостоверное различие ($t=1,73$, $p>0,05$). Внутригрупповое сравнение частоты генотипов показало недостоверное различие встречаемости между CC и CT у пациенток основной группы ($t=1,71$, $p>0,05$) и высокую достоверность между частотой CC и TT ($t=5,87$, $p\leq 0,001$) и CT и TT ($t=4,20$, $p\leq 0,001$).

С целью уточнения связи различных осложнений беременности в анамнезе с определенными генотипами MTHFR основная группа исследуемых женщин в соответствии с осложнениями была распределена на следующие подгруппы: I подгруппа –

79 (30,0±5,1%) женщин с выкидышами (2-7 нед.) в анамнезе, II – 60 (22,8±5,4%) пациенток с преждевременными родами (32-34 нед.), III – 77 (29,3±5,2%) пациенток с неразвивающейся беременностью (остановка беременности) в сроке 4-5 нед., IV – 10 (3,8±6,0%) женщин, имевших детей с ВПР, V подгруппа – 6 (2,3±6,1%) пациенток с мертворождениями в анамнезе и в VI подгруппу включены 31 (11,8±5,8%) женщин, отмечающих сочетание выкидышей и неразвивающуюся беременность. Как видим, чаще всего встречались такие осложнения как выкидыши (30,0±5,1%) и неразвивающаяся беременность (29,3±5,2%), а также преждевременные роды (22,8±5,4%). Выкидыши преимущественно были ранние, в сроках 2-3 нед. они отмечались у 48 (60,7±7,0%) пациенток, в сроках 3-4 нед. – у 19 (24,0±9,8%), в сроках гестации 6-8 нед. – у 12 (15,2±10,4%) женщин. В 60±8,2% (36) случаев преждевременные роды состоялись в сроке беременности 32-33 нед., в 40,0±6,7% (24) случаев – 32-34 нед. У женщин IV подгруппы, имевших в анамнезе рождение детей с врожденными пороками, у 4-х детей отмечались следующие пороки: гидроцефалия, синдром Дауна, множественные пороки и врожденный порок сердца.

Генотип СС чаще зарегистрирован у женщин с выкидышами (17,9±5,6%), генотип СТ почти одинаково часто встречался в группе женщин с преждевременными родами (11,8±5,8%) и выкидышами (11,0±5,8%) и генотип ТТ у пациенток с неразвивающейся беременностью (2,7±6,1%) и имевших в анамнезе рождение детей с ВПР (2,3±6,1%). Обращало внимание, что гомозиготный генотип ТТ не встречался у женщин с мертворождением. Минимальная его частота выявлена при преждевременных родах – в 0,8±6,3% случаев. По-видимому, не только наличие аллеля ТТ, но и другие факторы риска, например, питание, сопутствующие заболевания, приводят к различным гестационным осложнениям.

Известно, что экстрагенитальные заболевания и гестация не представляются простым сочетанием двух состояний организма женщины: как беременность может вызвать обострение имеющихся хронических заболеваний, а нередко и их первое клини-

ческое проявление, так и экстрагенитальные болезни способны негативно воздействовать на течение гестации и внутриутробное состояние плода. Отметим, что все 22 женщины с гомозиготным генотипом ТТ имели анемию и урогенитальную инфекцию (уреаплазму и хламидии).

Таким образом, мы выявили группу риска женщин, носителей ТТ генотипа, имеющих генетическую предрасположенность к осложнениям беременности – это группа с неразвивающейся беременностью и ВПР в анамнезе.

Проведенное исследование показало, что мутация МТНFR играет определенную роль в структуре акушерских осложнений. Поэтому, мы считаем, что в группах риска нужно проводить скрининг, поскольку это поможет в выявлении причины и патогенетически корректно проводить профилактику осложнений с целью уменьшения материнской и перинатальной заболеваемости и смертности.

Биохимические маркеры ВПР. Уровни АФП, ХГЧ и НЭ были определены в сыворотке крови 100 беременных с выкидышами, неразвивающейся беременностью и сочетанием этих осложнений в сроки беременности 16-24 нед. (основная группа). Полученные результаты сравнивали с показателями женщин контрольной группы, которую составили 20 беременных женщин без осложнений в анамнезе и схожими сроками беременности. Группы отличались по числу беременностей. У женщин основной группы чаще отмечались 2, 3 и 4 беременности, что превышало этот показатель в контрольной группе в 7,0 ($p<0,001$), 10,0 раза ($p<0,001$) в 6,0 раза ($p<0,001$) соответственно. Женщины основной группы в 19,0 случаев беременели 5 и более раз, тогда как в контрольной группе таковых не было. Почти схожая картина наблюдалась в отношении случаев с выкидышами (график 6).

В группе женщин с 2 абортми в анамнезе встречалось в 30,0 раза чаще ($p<0,001$) (график 7).

Отмечалась статистически значимая разница в отношении случаев неразвивающейся беременности в анамнезе между группами (график 8).

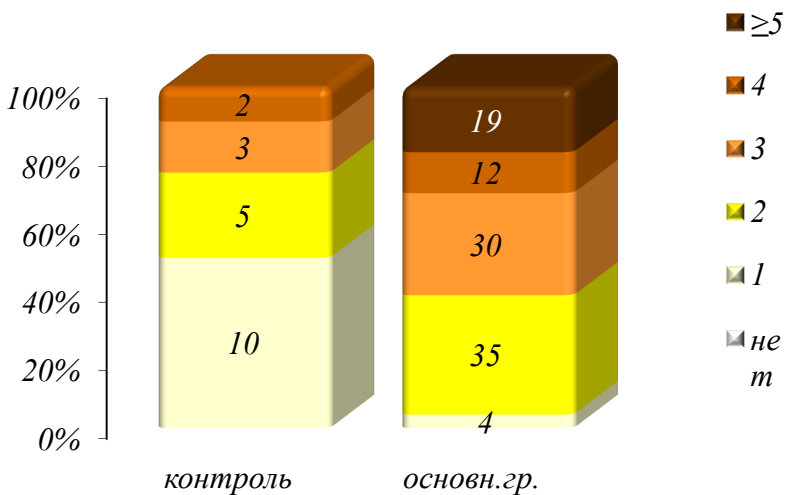


График 6. Число беременностей в группах исследования

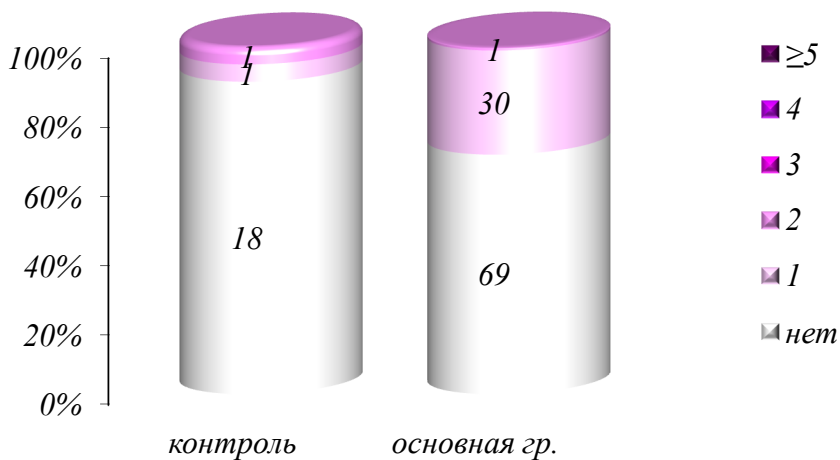


График 7. Частота встречаемости абортс у женщин контрольной и основной групп

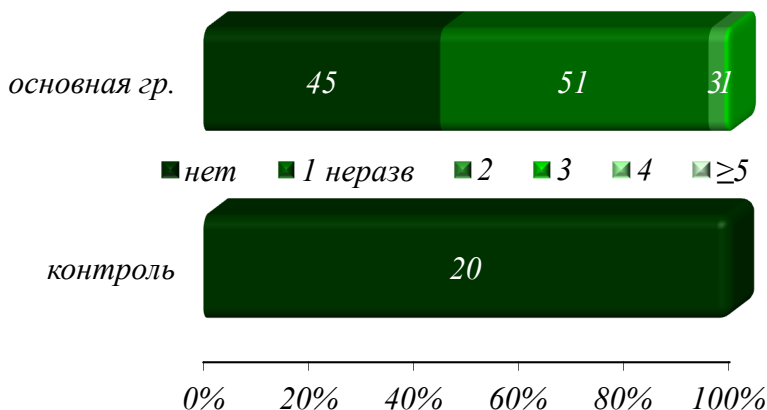


График 8. Частота встречаемости неразвивающейся беременности в анамнезе

У женщин контрольной группы это осложнение не встречалось, напротив, в основной группе в 51,0% случаев женщины отмечали 1, а в 31,0% случаев 2 случая неразвивающейся беременности. Схожее наблюдалось и в отношении числа выкидышей (график 9). В основной группе преобладали женщины, отметившие в анамнезе 1 выкидыш (55,0%), тогда как в контрольной группе выкидышей в анамнезе не отмечалось.

На антенатальную смертность в основной группе указали всего 13,0% женщин, причем в 11,0% случаев была 1 антенатальная смертность, в 1,0% – 2 и 4 случаев соответственно. В контрольной группе антенатальная смертность в анамнезе не отмечена.

Концентрация АФП, ХГЧ и НЭ в сыворотке крови представлена на графике 10. Средний уровень АФП в крови у пациенток основной группы превышал контрольный на 7,8%, ХГЧ – на 13,3%. Концентрация НЭ в сыворотке крови в сравнении с контрольной группой у женщин основной группы была ниже в среднем на 17,3%. Как видно, хотя имелись различия в содержании этих показателей в сыворотке крови в основной группе по

сравнению с контрольной, но они не носили статистически значимый характер. Статистическая значимость отмечалась лишь в отношении ХГЧ ($P_F=0,054$, $P_{KU}=0,030$).

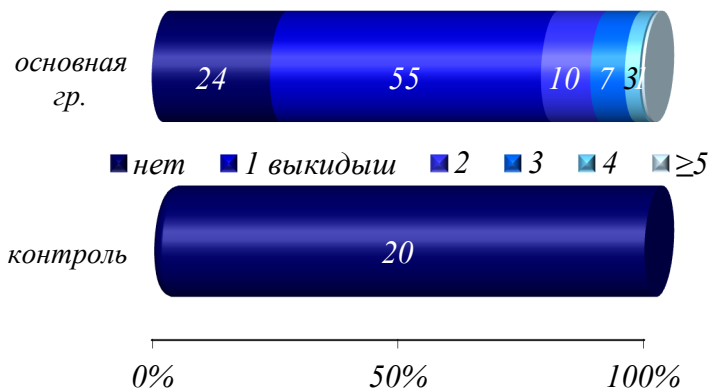


График 9. Частота выкидышей в анамнезе у обследованных женщин

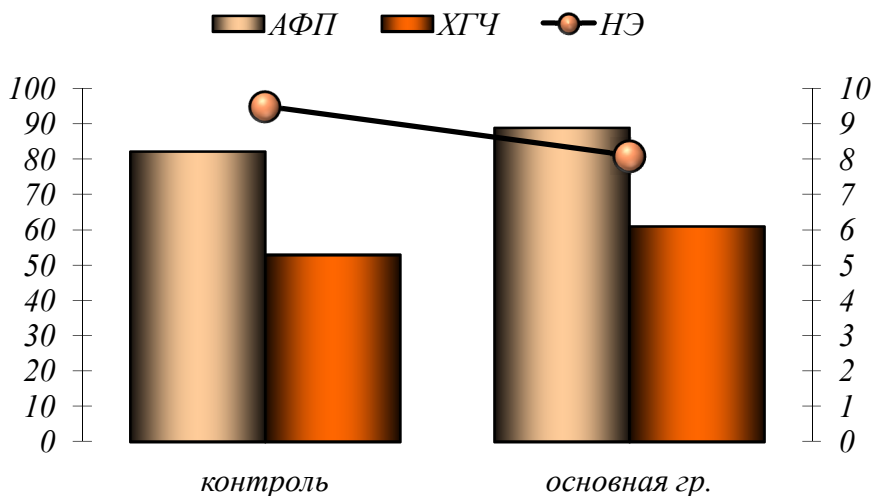


График 10. Средний уровень АФП, ХГЧ и НЭ в сыворотке крови пациенток обследованных групп

Уровень АФП в крови у женщин основной группы колебался в диапазоне 43,2-196,2 МЕ/мл, в контрольной группе – 32,7-143,4 МЕ/мл.

Концентрация ХГЧ в крови колебалась в интервале 12,3-96,3 МЕ/мл, в контрольной – от 29,6 до 75,2 МЕ/мл.

Уровень НЭ в сыворотке крови колебался в основной группе от 2,8 до 15,0 нг/мл, в контрольной группе – от 2,6 до 21,1 нг/мл.

Расчеты показали, что статистическая значимость показателей АФП, ХГЧ и НЭ между группами отсутствует.

Оценивая содержание биохимических маркеров у беременных с различными осложнениями в анамнезе выявлено, что наиболее высокие значения этих показателей отмечались у женщин с сочетанной патологией (табл. 5).

Таблица 5

Содержание АФП, ХГЧ и НЭ в крови беременных с различными осложнениями в анамнезе

Беременные с осложнениями в анамнезе	Сроки беременности, нед.	n	АФП, МЕ/мл	ХГЧ, МЕ/мл	НЭ, нг/мл
С выкидышами (n=52)	14-16	15	61,7±14,9 (40,3-87,8)	61,8±11,6* (47,1-88,4)	6,0±1,6 (4,1-8,6)
	17-20	22	90,4±20,7* (70,3-120,2)	65,4±17,6* (30,1-106,0)	9,2±2,3 (2,1-17,0)
	21-24	15	118,5±18,1 (48,6-199,2)	47,1±10,3 (7,3-95,7)	8,8±2,6 (3,7-15,7)
С неразвив. беременностью (n=28)	14-16	7	55,1±15,0 (31,3-85,2)	52,1±14,1 (20,0-90,4)	5,1±1,4 (2,7-8,0)
	17-20	12	66,5±18,7 (38,3-100,8)	52,2±16,0 (19,9-90,3)	8,1±2,5 (1,5-15,3)
	21-24	9	120,1±20,3 (39,4-200,5)	40,2±9,4 (1,7-70,5)	8,1±2,0 (2,2-14,6)
С выкид. + неразвив. берем. (n=20)	14-16	5	61,3±10,6 (39,5-87,8)	65,4±12,2 (46,2-91,7)	5,7±2,0 (4,0-8,6)
	17-20	8	80,9±18,5* (48,8-129,4)	65,8±14,7 (33,0-104,3)	9,9±2,1 (3,6-17,2)
	21-24	7	125,2±21,6 (54,0±203,6)	50,8±11,2 (12,2-100,7)	9,2±2,8 (3,5-15,7)

Прим.: * – статистическая достоверность различий между группами (p<0,05)

Наиболее высокие уровни АФП в сроке беременности 14-16 и 17-20 нед. отмечались у беременных с выкидышами в анамнезе, а при 21-24 нед. беременности уровень АФП в среднем был выше у женщин с сочетанием выкидышей и неразвивающейся беременностью в анамнезе. Высокая концентрация ХГЧ в крови выявлена при всех сроках беременности у пациенток с выкидышами, а также сочетанием выкидышей с неразвивающейся беременностью. У беременных с выкидышами в анамнезе, в сравнении с другими группами, отмечалось высокое содержание НЭ при 14-16 нед. При 17-20 и 21-24 нед. беременности сравнительно высокий уровень НЭ был выявлен у пациенток с сочетанной патологией. Следовательно, у беременных с выкидышами в анамнезе во всех сроках беременности содержание АФП увеличивалось, а уровень ХГЧ – повышался в 14-16 и 20-21 нед. беременности и снижался в 21-24 нед. беременности. Динамика же НЭ была несколько другой. Концентрация НЭ в крови повышалась в 17-20 нед. беременности и снижалась к 21-24 нед. У пациенток с неразвивающейся беременностью и сочетанием выкидышей с неразвивающейся беременностью динамика АФП была такой же, как в предыдущей группе, но содержание ХГЧ в сроке беременности 14-16 и 17-20 нед. практически не отличалось. Уровень НЭ у этих двух групп пациенток, в отличие от показателей беременных с выкидышами в анамнезе, в сроке беременности 17-20 и 21-24 нед. практически не изменялся.

Анализ показал, что нормальный показатель АФП в основной группе имели 32 (32,0%) женщины, ХГЧ – 31 (31,0%) и НЭ – 38 (38,0%) пациенток. Отклонения этих маркеров выявлены у 68 (68,0%) беременных. Наиболее часто при ВПР наблюдали повышение биохимических маркеров (40,0%) и изолированное повышение АФП (27,0%). Нужно отметить, что у 40 пациенток с одновременным повышением АФП, ХГЧ и НЭ диагностировалась фетоплацентарная недостаточность и задержка внутриутробного развития плода.

Результаты кариотипирования абортусов. При обобщении результатов цитогенетического скрининга 150 спонтанных абортусов I триместра беременности в азербайджанской попу-

ляции нами была отмечена высокая частота (45,3%) тетраплоидии. При этом % полиплоидных эмбрионов имели мозаичный диплоидно-тетраплоидный хромосомный набор с частотой тетраплоидного клеточного клона от 4 до 69%. Средний возраст матерей спонтанных абортусов составил $27,6 \pm 1,44$ лет.

22 из 30 обследованных абортусов были получены от женщин с клиническим диагнозом неразвивающаяся беременность, поставленным в ходе динамического УЗ обследования и характеризующимся наличием в полости плодного мешка внутриутробно погибшего эмбриона. В 6 случаях анэмбрионии при УЗИ беременных женщин сформированных эмбриональных структур в полости плодного мешка выявлено не было. В одном случае эмбрион был получен от женщины в результате спонтанного прерывания беременности. Еще в одном случае точная информация о клиническом диагнозе отсутствовала.

Спонтанное прерывание беременностей, остается актуальной проблемой. Показано, что среди неразвивающихся беременностей в первом триместре хромосомные аномалии выявляются с высокой частотой.

За период проведения научной работы проведено кариотипирование 70 образцов абортивного материала, полученных от женщин с подтвержденным диагнозом неразвивающейся беременности в сроках от 5 до 12 недель. Средний возраст женщин составил $29,0 \pm 2,3$ лет. Для одной из женщин были кариотипированы две неразвивающиеся беременности.

В ходе проведенного исследования абортивного материала результаты получены в 90,5%. Контаминация материнским материалом имела место в 6,5%. Хромосомные нарушения выявлены в 20 случаях, что составило 35,1%. В структуре хромосомной патологии выявлены триплоидии в 35% ($n=7$), трисомии по 16-й хромосоме в 25% ($n=5$), нарушения по половым хромосомам в 15% ($n=3$), трисомии по 9-й хромосоме в 10% ($n=2$). Отмечено по одному случаю трисомии по 6, 15-й хромосомам и моносомии по 1-й хромосоме. По структуре нарушений наши данные согласуются с результатами других исследований.

Прогностические маркеры врожденных аномалий у плода. У группы женщин с ВПР в анамнезе, выкидышами и неразвивающейся беременностью в анамнезе для использования в прогностической модели мы выбрали такие переменные как возраст, город/регион, роды, число беременностей, количество аборт, случаев неразвивающейся беременности, выкидышей, антенатальной смертности, аномалий развития плода и встречаемость антигенов HLA-II класса.

Перед расчетом статистической значимости по критерию χ^2 и непараметрическому критерию Краскела-Уоллиса между исследованными показателями в группе супружеских пар с ВПР, выкидышами и неразвивающейся беременностью в анамнезе мы придерживались следующей нулевой гипотезы: отсутствие какой-либо связи между переменными и развитием ВПР и альтернативной гипотезы – имеется связь между переменными и формированием ВПР.

По созданным регрессионным моделям риска развития ВПР плода для обследованных групп пациентов с различными осложнениями в анамнезе определены степени влияния ряда факторов на развитие ВПР:

- для пациентов с ВПР плода в анамнезе: аборт (3,94%, $p < 0,001$), MTHFR (3,45%, $p < 0,001$), АФП (13,65%, $p < 0,001$), НЭ (7,32, $p < 0,01$), HLA суммарный (3,32%, $p < 0,01$);
- для пациентов с выкидышами в анамнезе: возраст (2,71%, $p < 0,001$), роды (16,77%, $p < 0,001$), беременность (33,15%, $p < 0,001$), DRB1 (20,39%, $p < 0,001$), DQA1 (12,29%, $p < 0,001$), DQB1 (25,19%, $p < 0,001$), HLA (22,77%, $p < 0,001$), HLA суммарный (26,36%, $p < 0,001$);
- для пациентов с преждевременными родами в анамнезе: беременность (43,17%, $p < 0,001$), фактор внутриутробного порока развития (7,98%, $p < 0,001$), фактор выкидыша (16,77%, $p < 0,001$), MTHFR (4,27%, $p < 0,001$), DRB1 (14,41%, $p < 0,001$), DQA1 (11,09%, $p < 0,001$), DQB1 (15,99%, $p < 0,001$), HLA суммарный (24,90%, $p < 0,001$);

- для пациентов с антенатальной смертностью в анамнезе: место проживания (5,58%, $p < 0,001$), беременность (4,06%, $p < 0,001$), MTHFR (8,52%, $p < 0,001$), HLA (6,30%, $p < 0,001$), HLA суммарный (5,60%, $p < 0,001$);
- для пациентов с внутриутробным пороком развития в анамнезе: роды (7,98%, $p < 0,001$), беременность (14,06%, $p < 0,001$), DQA1 (10,74%, $p < 0,001$), HLA суммарный (8,42%, $p < 0,001$).

Таким образом, на основе статистически достоверных результатов исследования можно утверждать, что учет и возможная коррекция факторов может способствовать снижению случаев врожденных пороков развития.

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что по данным официальной статистики распространенность ВПР в исследуемый период составила 1,7%, причем в промышленных центрах республики (Баку, Гянджа, Сумгаит) частота данной патологии превышала среднереспубликанский показатель на 1,5-2% [1, 2, 3, 6, 15, 22].
2. При анализе собственных данных мониторинга ВПР среди новорожденных на основе реестра EUROCAT выявлен стабильно высокий уровень следующих пороков: множественные пороки развития (12,7%), центральной нервной системы (14,06%), гипоспадии (4,43%), врожденные пороки сердца (36,61%) [1, 2, 3, 6, 15, 22].
3. а. Выявлено, что иммуногенетический анализ супружеских пар является наиболее точным диагностическим методом определения риска развития ВПР у новорожденных. Так, факторами риска развития ВПР является носительство у родителей следующих аллелей HLA-комплекса: DRB1*04, *11, *15, DQA1 - *0501, *0301 и DQB1 - *0201, *0301. У новорожденных с пороками развития совместимость родителей по 2 и 3 антигенам составила 71,7% и 56,7% соответственно. В контрольной

группе совместимость отмечалась лишь по 1 антигену (17,9%) [10, 12, 13].

б. Установлено, что наличие полиморфизма MTHFR в крови матери с частотой встречаемости генотипа СТ (27,7±5,2%) и ТТ (7,7±5,9%) является предрасполагающим фактором развития порока невральнй трубки у новорожденных [13, 16, 23].

в. Исследование биохимических маркеров показало, что при диагностике ВПР более эффективным является комплексное определение АФП, ХГЧ и НЭ в сыворотке крови беременных в сроке беременности 14-24 нед. Так, у матерей новорожденных с ВПР отмечалось повышение альфа-фетопротеина во всех сроках беременности, повышение хорионического гонадотропина в 14-16, 20-21 и 22-24 недели, а также повышение концентрации свободного эстрадиола в 17-20 недель и 21-24 недели беременности [28].

4. Наибольший риск рождения детей с ВПР отмечается среди женщин, перенесших ОРВИ в I триместре беременности (этиологическая фракция (EF)=74,1%), сталкивающихся с профессиональными вредностями (EF=66,3%), имеющих TORCH-инфекцию (EF=61,2%), неудовлетворительные материальные и жилищно-бытовые условия (EF=57,1%), многоводие (EF=51,6%) и экстрагенитальные заболевания (EF=47,5%) [20, 21, 25, 28].
5. В ходе цитогенетического исследования абортивного материала хромосомные нарушения выявлены в 20 случаях (35,1%) , в частности триплоидии выявлены в 35%, трисомии по 16-й хромосоме в 25%, нарушения по половым хромосомам в 15%, трисомии по 9-й хромосоме в 10%, трисомии по 6 (5,0%), 15-й хромосомам (5,0%) и моносомии по 1-й хромосоме (5,0%) [20].
6. Выявлена прямая корреляционная зависимость и определены прогностические значения повышения среднегодовой концентрации в атмосфере воздуха диоксида серы (SO₂) $r=0,972$ ($p<0,001$). Также установлено, что частота

гипоспадии, синдрома Дауна и пороков нервной трубки, за исключением частоты МПР, коррелировали со среднегодовой концентрацией диоксида азота прямой связью, при этом максимальная корреляция отмечалась между среднегодовой концентрацией диоксида азота и частотой гипоспадии ($r= +0.506$) [5, 26].

7. Разработан и внедрен диагностический алгоритм определения врожденных аномалий, включающий изучение анамнеза на основе предложенной карты обследования, проведение лабораторных (HLA, МТНFR, АФП, ХГЧ и НЭ) и инструментальных исследований (УЗИ, доплер) [8, 18].
8. Разработана регрессионная модель риска развития ВПР плода с учетом ряда исследуемых факторов. Статистически значимая взаимосвязь установлена: для группы с выкидышами в анамнезе – возраст (2,71%), роды (16,77%), беременность (33,15%), DRB1 (20,39%), DQA1 (12,29%), DQB1 (25,19%), HLA (22,77%), HLA суммарный (26,36%); с антенатальной смертностью в анамнез – место проживания (5,58%), беременность (4,06%), МТНFR (8,52%), HLA (6,30%), HLA суммарный (5,60%); с преждевременными родами в анамнезе: беременность (43,17%), фактор внутриутробного порока развития (7,98%), фактор выкидыша (16,77%), МТНFR (4,27%), DRB1 (14,41%), DQA1 (11,09%), DQB1 (15,99%), HLA суммарный (24,90%); с ВПР плода в анамнезе: аборт (3,94%), МТНFR (3,45%), АФП (13,65%), НЭ (7,32%), HLA суммарный (3,32%) [29].

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При осложненном акушерско-гинекологическом анамнезе супружеским парам рекомендуется проводить иммуногенетический анализ на определение наличия предрасполагающих аллелей HLA, беременным женщинам – генетический анализ на определение полиморфизма МТНFR и ком-

плексное биохимическое исследование на определение уровня АФП, ХГЧ и НЭ в сроки 14-24 недель.

2. Для более точного эпидемиологического анализа ВПР, ведения их учёта и контроля на каждого новорожденного с ВПР рекомендуется составить карту или же вести отдельный журнал регистрации новорожденных с ВПР, где в обязательном порядке, наряду с паспортными данными новорожденного, отмечались бы срок и порядковый номер беременности матери, а также четкое соответствие диагноза ВПР нозологическим формам перечня учитываемых форм ВПР, принятых Европейским регистром (EUROCAT).
3. Использовать в женских консультациях и поликлиниках предложенную математическую модель в первом триместре беременности, что позволит прогнозировать развитие ВПР плода и проводить своевременные медико-профилактические меры по предупреждению случаев рождения нежизнеспособных плодов или плодов с патологиями, приводящими к тяжелой инвалидности.
4. Учитывая выявленную высокую частоту пороков развития нервной трубки у новорожденных в Азербайджане и на основании рекомендаций ВОЗ предлагается ввести прием фолиевой кислоты в рамках государственных программ по защите здоровья матери и ребенка (например, добавление фолиевой кислоты в хлебобулочные изделия).

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Мамед-заде, Г.Т. Мониторинг ВПР среди населения г. Баку и районов Азербайджана // *Reproduktiv sağlamlıq və perinatologiya jurnalı*, 2004, №4 (xüsusi buraxılış), səh. 65-67.
2. Мамед-заде, Г.Т. Врожденные пороки развития: система сбора информации. Некоторые данные мониторинга // *K.Y.Fəhəsova adına Elmi-Tədqiqat Pediatriya İnstitutunun 80 illik yubileyinə həsr edilmiş elmi konfrans materialları*, 2009, № 1, стр.92-95.
3. Мамед-заде, Г.Т. Структура и динамика ВПР среди мертворожденных детей (по результатам мониторинга) // *Y Евро-Азиатский Конгресс. Респираторная медицина, Кыргызстан, Бишкек, 2009.*
4. Мамед-заде, Г.Т. Ультразвуковая диагностика врожденных пороков развития в Азербайджане // *Azərbaycan təbabətinin müasir nailiyyətləri*, 2009, №3, s.59-62.
5. Мамед-заде, Г.Т. Значение факторов окружающей среды в формировании врожденных пороков развития // «Экспериментальная и клиническая медицина», Грузия, 2009, №9, стр. 35-40.
6. Мамед-заде, Г.Т. Система мониторинга врожденных пороков развития в Азербайджане // *Sağlamlıq*, 2009, №2, s.134-137.
7. Мамед-заде, Г.Т. Роль некоторых медико-демографических и социально-гигиенических факторов в формировании врожденных пороков развития // *Azərbaycan Tibb Jurnalı*, 2009, №4, s. 122-127.
8. Мамед-заде, Г.Т. Профилактика врожденных пороков развития в Азербайджане // *Liki Ukraini*, 2009, N2 (128), стр. 52-54.

9. Мамед-заде, Г.Т. Врожденные пороки развития: система сбора информации // *Azərbaycan təbabətinin müasir nailiyyətləri*, 2010, №3, səh 90-94.
10. Мамед-заде, Г.Т. Распределение антигенов II класса главного комплекса гистосовместимости у женщин с различными осложнениями беременности в анамнезе // «*Georgian Medical News*» Грузия, 2010, №1 (166), с. 21-25.
11. Мамед-заде, Г.Т. Врожденные пороки сердца у плода и новорожденных: распространенность, структура и предикторы // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*, Москва, 2010, том 9, №4, стр. 24-27.
12. Мамед-заде, Г.Т. Частота встречаемости антигенов II класса главного комплекса гистосовместимости у женщин с ВПР плода в анамнезе // *Медицинские науки*, Москва, 2010, №3 (38), səh. 7-11.
13. Мамед-заде, Г.Т. Генетический аспект развития плода // *Azərbaycan təbabətinin müasir nailiyyətləri*, 2010, №6, səh. 136-141.
14. Мамед-заде, Г.Т. Частота врожденных пороков сердца у новорожденных // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*, Москва, 2010, №11, стр. 44.
15. Мамед-заде, Г.Т. Эпидемиологическая характеристика и динамика заболеваемости врожденными пороками сердца по данным мониторинга врожденных пороков развития // *Azərbaycan Tibb jurnalı*, 2010, №3, səh. 129-132
16. Мамед-заде, Г.Т. Клинический анализ полиморфизма гена метилентетрагидрофолатредуктазы при дефектах невральнoй трубки // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*, Москва, 2010, том 11, №1, стр. 32-35.
17. Мамед-заде, Г.Т. Встречаемость врожденных пороков сердца у новорожденных в структуре общих регистрируемых пороков по г.Баку // *Professor Ə.N.Hüseynovun 110 illik yubileyinə həsr olunmuş “Mamalıq, ginekologiya, perinatologiya patologiyalarının bəzi məsələləri” mövzusunda*

respublika elmi-praktik konfrans toplusu, 2010, səh. 140-142.

18. Мамед-заде, Г.Т. Врожденные пороки развития и вопросы их профилактики // *Azərbaycan təbabətinin müasir nailiyyətləri*, 2011, №1, səh 14-18.
19. Мамед-заде, Г.Т. Частота и формы врожденных пороков развития среди новорожденных в Азербайджане по данным мониторинговых программ // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*, Москва, 2011, №3, стр. 150.
20. Мамед-заде, Г.Т. Медико-социальные аспекты формирования хромосомных болезней плода и их профилактика (на примере синдрома Дауна) // *Фундаментальные исследования*, Москва, 2011, №2, стр. 106-111.
21. Мамед-заде, Г.Т. Врожденные пороки сердца в Азербайджане. Особенности соматического и социального анамнезов матерей. // *Акушерство и гинекология*, Москва, 2012, №5, səh. 79-82.
22. Мамед-заде, Г.Т. Мониторинг и реестр ВПР по Азербайджану // *Международная научно-практическая конференция “Актуальные вопросы медицины”* Баку, 20-21 апреля 2013, стр. 44-45.
23. Мамед-заде, Г.Т. Ассоциация иммуногенетических маркеров из системы HLA у супружеских пар с врожденными пороками развития плода в анамнезе // *Azərbaycan perinatologiya və pediatriya jurnalı*, 2017, cild 2, №2, səh. 44-48.
24. Мамед-заде, Г.Т. Частота встречаемости дефектов сердца Spina Bifida и синдрома Дауна в Баку – Сумгаитском регионе Азербайджана // *Azərbaycan təbabətinin müasir nailiyyətləri*, 2017, №4, səh 119-124.

25. Мамед-заде, Г.Т. Результаты HLA- типирования супружеских пар с остановкой развития беременности и гибелью плода в анамнезе // *Müasir ginekologiya və perinatologiyanın aktual məsələləri*, 2018, Cild 05, N02, səh. 38-42.
26. Мамед-заде, Г.Т. Влияние экологической ситуации на аномалии развития плода и факторы окружающей среды (на примере Апшеронского полуострова, центрально – низменных районов и Губа-Гусарской зоны Азербайджанской Республики) // *Azərbaycan perinatologiya və pediatriya jurnalı*, 2018, cild 4, №2, səh. 35-42.
27. Mamed-zade, G.T. Environmental pollution and congenital heart defects in Baku // *EurAsian Journal of BioSciences Eurasia J Biosci, Türkiyə*, 2020, Volume 14 Issue 1. p. 1345-1351.
28. Мамед-заде, Г.Т. Потенциальные предикторы развития врожденных пороков плода у женщин с антенатальной смертностью в анамнезе // *Azərbaycan Tibb Jurnalı*, 2021, №2, səh. 61-68. doi: 10.34921/amj.2021.2.009
29. Мамед-заде, Г.Т. Прогностические факторы развития врожденных пороков после предыдущих внутриутробных пороков развития плода // *Azərbaycan Perinatologiya və Pediatriya Jurnalı*, 2021, cild 7, №1, səh. 60-69.

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АФП	альфа-фетопроtein
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ВПЖКТ	врожденные пороки желудочно-кишечного тракта
ВПОДС	врожденные пороки опорно-двигательной системы
ВПр	врожденные пороки развития
ВПС/ ВПССС	врожденные пороки сердца / врожденные пороки сердечно-сосудистой системы
ВПЦНС	врожденные пороки центральной нервной системы
ИФА	иммуноферментный анализ
МВПр	множественные врожденные пороки развития
НЭ	неконъюгированный (свободный) эстриол
Пр	пороки развития
УЗИ	ультразвуковое исследование
ХГЧ	хорионический гонадотропин человека
HLA	Human Leucocyte Antigens – главный комплекс гистосовместимости человека
МТНFR	Methylenetetrahydrofolate reductase – метилентетрагидрофолат-редуктаза

Защита диссертации состоится _____ 2022 года в _____
на заседании Диссертационного совета ЕД 2.27, действующего
на базе Азербайджанского медицинского университета.

Адрес: AZ 1022, г.Баку, ул. А. Гасымзаде, 14

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке
Азербайджанского медицинского университета.

Электронная версия диссертации и автореферата размещена на
официальном сайте Азербайджанского медицинского
университета. (www.amu.edu.az)

Автореферат разослан по
соответствующим адресам _____ 2022 года.

Подписано в печать: 12.09.2022

Формат бумаги: 60 x 84 1/16

Объем: 77308

Тираж: 70