
ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА ФОРМИРОВАНИЯ ВРОЖДЕННОГО ПОРОКА РАЗВИТИЯ ПЛОДА НА ЭТАПЕ ПЛАНИРОВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И В РАННЕМ ПРЕНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

Д.И. Марапов, А.А. Гильманов

Кафедра общественного здоровья и организации здравоохранения
с курсом медицинской информатики

А.А. Хасанов

Кафедра акушерства и гинекологии № 1
ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Бутлерова, 49, Казань, Республика Татарстан, Россия, 420012

При помощи метода бинарной логистической регрессии авторами была построена модель, позволяющая прогнозировать возникновение врожденного порока развития у плода в зависимости от наличия факторов риска у женщины, готовящейся к беременности. Доля верных прогнозов при использовании регрессионной модели составила 76,5%.

Ключевые слова: врожденные пороки развития, факторы риска, прогностическая модель, профилактика врожденных и наследственных заболеваний.

Актуальность проблемы заболеваемости врожденными пороками развития (ВПР) — обусловлена сложной демографической обстановкой в Российской Федерации, распространением средовых и поведенческих факторов риска, в том числе — промышленного загрязнения окружающей среды, увеличения числа стрессовых ситуаций, распространения вредных привычек и инфекционных заболеваний среди населения [1, 3].

ВПР отличаются крайне неблагоприятным прогнозом для жизни и здоровья ребенка, в связи с чем вносят весомый вклад в показатель перинатальной, младенческой и детской смертности [2]. В структуре младенческой смертности ВПР стабильно занимают второе место [8].

Учитывая высокий процент неблагоприятных исходов при ВПР, а также тот факт, что длительное и сложное лечение, необходимая медико-педагогическая коррекция дефектов и социальная помощь детям-инвалидам, страдающим врожденными и наследственными заболеваниями, требуют значительных экономических затрат, очевидно, что основные усилия должны быть направлены на предупреждение рождения детей с ВПР [3].

Актуальность первичной профилактики врожденной патологии не вызывает сомнений и в связи с наблюдаемой неблагоприятной динамикой заболеваемости ВПР, что объясняется значительным распространением факторов риска [5]. Среди установленных на сегодняшний день этиологических факторов ВПР плода — пожилой возраст матери [1, 9], инфекционные заболевания, в том числе TORCH-инфекции [4] и ОРВИ с гипертермией [4], физические и химические факторы [2, 6], курение [5, 6], прием алкогольных напитков [6, 7].

Необходимым условием обеспечения своевременной, эффективной, индивидуально нацеленной первичной профилактики врожденной патологии является построение прогностической модели оценки риска формирования ВПР у плода на основании данных о наличии тех или иных факторов у женщины в раннем пренатальном периоде или, в идеальном случае, при планировании беременности.

В связи с этим **целью нашей работы** явилось изучение возможности прогнозирования риска формирования ВПР у плода в зависимости от наличия у матери этиологических или превентивных факторов.

Материалом для построения прогностической модели послужили данные обследования 405 беременных женщин, наблюдавшихся в медицинских учреждениях Республики Татарстан в период с 2007 по 2011 гг., поделенных по признаку наличия ВПР у плода на две группы. В основную группу вошли 174 (43%) пациентки, у которых был диагностирован ВПР плода, группу контроля составила 231 (57%) женщина без признаков данной патологии.

На первом этапе исследования у пациенток основной и контрольной групп сравнивалась частота и выраженность различных факторов, срок регистрации которых был ограничен первым триместром беременности, т.е. тем периодом, в течение которого воздействие вредных факторов ведет к формированию ВПР плода. При сравнении показателей, выраженных средними величинами, оценка статистической значимости различий производилась с помощью *t*-критерия Стьюдента. При сравнении относительных показателей статистическая значимость оценивалась при помощи показателя отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (95% ДИ). Различия считались статистически значимыми при значении вероятности ошибки $p < 0,05$.

На втором этапе выполнялось построение прогностической модели с помощью метода бинарной логистической регрессии. Отбор независимых переменных производился методом пошаговой прямой селекции с использованием в качестве критерия исключения статистики Вальдовского. Статистическая значимость полученной модели определялась с помощью критерия χ^2 .

Прежде всего нами был рассмотрен возрастной фактор. При сравнении среднего возраста женщин в основной и контрольной группах нами не было получено статистически значимых различий. Так, в основной группе он составил $27,7 \pm \pm 5,0$ лет, в контрольной — $27,5 \pm 4,3$ ($p > 0,05$). Однако, сравнивая возрастную структуру пациенток, нами было выявлено, что в основной группе отмечается больший процент женщин крайних возрастов — младше 19 лет и старше 35. Для определения значимости возрастного фактора нами был проведен статистический анализ, результаты которого представлены в табл. 1.

Таблица 1

Оценка влияния возраста беременной на вероятность возникновения ВПР плода

Возраст	Число женщин		ОШ	95% ДИ
	основная группа	контрольная группа		
Младше 19 лет	5	1	6,80	0,79—58,78
Старше 35 лет	24	17	2,01	1,03—3,93

Из полученных нами данных следует, что статистическая значимость неблагоприятного влияния на риск возникновения ВПР плода отмечается только для возраста старше 35 лет (ОШ = 2,01; 95% ДИ: 1,03—3,93).

Следующим объектом нашего внимания стало влияние на вероятность возникновения ВПР плода внешних факторов, в качестве которых были рассмотрены как уже известные, в том числе вредные привычки — табакокурение и прием алкогольных напитков, инфекционные заболевания, профессиональные вредности — физические и химические факторы, так и те факторы, роль которых в этиологии ВПР плода до сих пор не установлена. Среди последних — психологический стресс в первом триместре беременности и труд, связанный со значительными физическими нагрузками. В результате было получено следующее распределение (табл. 2).

Таблица 2

**Оценка влияния внешних факторов,
действующих с 0 по 12 недели беременности,
на вероятность возникновения ВПР плода**

Фактор	Основная группа		Контрольная группа		ОШ	95% ДИ
	абс.	%	абс.	%		
Табакокурение	42	24,1 ± 3,2	15	6,5 ± 1,6	4,58	2,44—8,98
Прием алкогольных напитков	35	20,1 ± 3,0	10	4,3 ± 1,3	5,56	2,67—11,60
Занятие физическим трудом	18	10,3 ± 1,4	47	20,3 ± 2,6	0,45	0,25—0,81
Химические факторы	19	10,9 ± 2,4	12	5,2 ± 1,5	2,24	1,06—4,74
Физические факторы	24	13,8 ± 2,6	20	8,7 ± 1,9	1,69	0,90—3,17
Инфекционные заболевания	39	22,4 ± 3,2	13	5,6 ± 1,5	4,84	2,50—9,40
Психологический стресс	103	59,2 ± 3,7	52	22,5 ± 2,7	4,99	3,24—7,69

Таким образом, нами был определен статистически значимый неблагоприятный эффект табакокурения (ОШ = 4,58; 95% ДИ: 2,44—8,98), приема алкогольных напитков во время беременности (ОШ = 5,56; 95% ДИ: 2,67—11,60), химических факторов (ОШ = 2,24; 95% ДИ: 1,06—4,74), инфекционных заболеваний (ОШ = 4,84; 95% ДИ: 2,50—9,40), психологического стресса (ОШ = 4,99; 95% ДИ: 3,24—7,69). Интересно, что в случае физического труда мы наблюдали снижение риска развития ВПР (ОШ = 0,45; 95% ДИ: 0,25—0,81).

Далее нами была изучена сфера занятий женщин в обеих группах, сведения о которой представлены в табл. 3.

Таблица 3

Оценка влияния сферы занятий на вероятность возникновения ВПР плода

Сфера занятий	Основная группа		Контрольная группа		ОШ	95% ДИ
	абс.	%	абс.	%		
Продажа товаров, оказание услуг	20	11,5 ± 2,4	24	10,4 ± 2,0	1,12	0,60—2,10
Экономика, финансы	19	10,9 ± 2,4	24	10,4 ± 2,0	1,06	0,56—2,00
Делопроизводство, юриспруденция	12	6,9 ± 1,9	21	9,1 ± 1,9	0,74	0,35—1,55
Здравоохранение, социальная служба	11	6,3 ± 1,8	19	8,2 ± 1,8	0,75	0,35—1,63
Образование, культура	10	5,7 ± 1,8	34	14,7 ± 2,3	0,35	0,17—0,74

Окончание

Сфера занятий	Основная группа		Контрольная группа		ОШ	95% ДИ
	абс.	%	абс.	%		
Промышленность	25	14,4 ± 2,7	17	7,4 ± 1,7	2,11	1,10—4,05
Сельское хозяйство	1	0,6 ± 0,6	14	6,1 ± 1,6	0,09	0,01—0,69
Управление, государственная служба	11	6,3 ± 1,8	8	3,5 ± 1,2	1,88	0,74—4,78
Общественное питание	5	2,9 ± 1,3	14	6,1 ± 1,6	0,46	0,16—1,30
Технический и обслуживающий персонал	5	2,9 ± 1,3	15	6,5 ± 1,6	0,43	0,15—1,20
Прочие	3	1,7 ± 1,0	7	3,0 ± 1,1	0,56	0,14—2,20
Учащиеся, студенты	6	3,4 ± 1,4	8	3,5 ± 1,2	1,00	0,34—2,92
Неработающие	46	26,4 ± 3,3	26	11,3 ± 2,1	2,83	1,67—4,81

Прежде всего считаем необходимым обратить внимание на статистически значимое увеличение риска возникновения ВПР плода у неработающих женщин (ОШ = 2,83, 95% ДИ: 1,67—4,81). Также более высокий риск врожденной патологии у плода отмечался для женщин, работающих в производственной сфере (ОШ = 2,11, 95% ДИ: 1,10—4,05), что может быть обусловлено воздействием профессиональных физических и химических факторов. При этом нами были получены сведения о статистически значимом снижении риска наличия ВПР плода у женщин, занятых в сфере образования и культуры (ОШ = 0,35, 95% ДИ: 0,17—0,74) и в сельском хозяйстве (ОШ = 0,09, 95% ДИ: 0,01—0,69).

Одним из наиболее важных мероприятий, способствующих снижению риска возникновения ВПР у плода, является своевременно проводимая витаминопрофилактика. В связи с этим нами были изучены сроки начала приема препаратов витаминов и микроэлементов (ПВМ) у исследуемых женщин, распределившихся по данному показателю следующим образом (табл. 4).

Таблица 4

Оценка влияния сроков начала приема ПВМ на вероятность возникновения ВПР плода

Срок начала приема ПВМ	Основная группа		Контрольная группа		OR	95% CI
	абс.	%	абс.	%		
До 7-й недели беременности	28	12,1 ± 2,1	92	52,9 ± 3,8	0,29	0,18—0,47
С 7—12-й недели беременности	52	29,9 ± 3,5	68	29,4 ± 3,0	1,02	0,66—1,57
Позже 12-й недели или не принимали	94	54,0 ± 3,8	71	30,7 ± 3,0	2,64	1,76—3,98

Согласно полученным нами данным, в случае раннего, до наступления 7-й недели беременности, срока начала витаминопрофилактики наблюдается статистически значимое снижение риска возникновения ВПР плода (ОШ = 0,29, 95% ДИ: 0,18—0,47). С другой стороны, срок начала витаминопрофилактики позже 12-й недели беременности ведет к значимому увеличению риска рождения ребенка с ВПР (ОШ = 2,64, 95% ДИ: 1,76—3,98).

Немаловажным аспектом, влияющим на своевременность и полноценность применения методов первичной профилактики ВПР плода, является планируемость беременности. Согласно нашим результатам, частота незапланированных беременностей в основной группе составила $28,7 \pm 3,1\%$, в то время как в группе контроля — $15,6 \pm 1,7\%$. Влияние незапланированности беременности на риск ВПР плода статистически значимо (ОШ = 2,18, 95% ДИ: 1,35—3,54).

Еще одним важным критерием, характеризующим социальное поведение, оказывающим, на наш взгляд, формирующее влияние на женское здоровье, является возраст начала половой жизни. По нашим данным, у женщин основной группы он составлял от 13 до 36 лет, в среднем $19,11 \pm 0,19$ лет, в группе контроля — от 14 до 30 лет, в среднем $19,79 \pm 0,14$, различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

Наконец, мы рассмотрели влияние на риск возникновения ВПР плода соматической патологии матери. Результаты статистического анализа представлены в табл. 5.

Таблица 5

Оценка влияния соматической патологии матери на вероятность возникновения ВПР плода

Патологическое состояние	Основная группа		Контрольная группа		ОШ	95% ДИ
	абс.	%	абс.	%		
Онкологические заболевания, в том числе доброкачественные	15	$8,6 \pm 2,1$	5	$2,2 \pm 1,0$	4,26	1,52—11,97
Хронические воспалительные заболевания	42	$24,1 \pm 3,2$	31	$13,4 \pm 2,2$	2,05	1,23—3,43
Болезни щитовидной железы	7	$4,0 \pm 1,5$	13	$5,6 \pm 1,5$	0,70	0,27—1,80
Ожирение	8	$4,6 \pm 1,6$	15	$6,5 \pm 1,6$	0,69	0,29—1,68
Аутоиммунные заболевания	3	$1,7 \pm 1,0$	5	$2,2 \pm 1,0$	0,79	0,19—3,36
Заболевания сердечно-сосудистой системы	13	$7,5 \pm 2,0$	9	$3,9 \pm 1,3$	1,99	0,83—4,77

Исходя из полученных нами результатов, наблюдается статистически значимая взаимосвязь частоты случаев ВПР плода с заболеваемостью новообразованиями половых органов и молочной железы (ОШ = 4,26, 95% ДИ: 1,52—11,97), а также хроническими воспалительными заболеваниями (ОШ = 2,05, 95% ДИ: 1,23—3,43). В остальных случаях значимых различий сравниваемых показателей не отмечалось.

Таким образом, нами были определены как вредные, так и благоприятные факторы, влияющие на риск возникновения ВПР у плода. Учитывая полученные данные, нами была построена следующая регрессионная модель:

$$p = 1 - 1/(1 + e^{-z}),$$

$$z = 2,456 - 0,364x_{ПВМ} - 2,365x_{ОНК} - 2,05x_{ИНФ} + 0,111x_{НПЖ} - 1,712x_{НПС} - 1,658x_{КУР} - 1,233x_{ХИМ} + 0,916x_{ФТ} - 1,080x_{НБСЗ} + 0,930x_{БСЗ} - 0,058x_{ВОЗ};$$

где p — вероятность формирования ВПР плода, выражающаяся в долях единицы, $x_{ПВМ}$ — ранжированный показатель своевременности витаминпрофилактики, $x_{ОНК}$ — наличие

онкологических заболеваний, $x_{\text{инф}}$ — наличие инфекционного фактора, $x_{\text{нпж}}$ — возраст начала половой жизни, $x_{\text{нпс}}$ — наличие психологического стресса, $x_{\text{кур}}$ — курение в первом триместре беременности, $x_{\text{хим}}$ — наличие химических факторов, $x_{\text{фт}}$ — труд, связанный с физическими нагрузками, $x_{\text{нбсз}}$ — неблагоприятная сфера занятий (промышленность, отсутствие постоянной работы), $x_{\text{бсз}}$ — благоприятная сфера занятий (образование, культура, сельское хозяйство), $x_{\text{воз}}$ — возраст женщины.

Значение χ^2 для данной модели составило 174,5 ($p < 0,01$). Доля верных прогнозов среди всех исследуемых при критическом значении вероятности формирования ВПР плода 0,5, составила 76,5%, в том числе доля правильно предсказанных случаев ВПР плода — 69,5%, доля верных прогнозов об отсутствии ВПР плода — 81,8%.

Таким образом, помимо установления влияния на риск возникновения ВПР плода таких факторов, как психологический стресс, ранний возраст начала половой жизни, незапланированность беременности, результатом нашего исследования является вывод о возможности определения риска развития врожденной патологии исходя из данных о наличии вредных или благоприятных факторов. Полученная нами регрессионная модель применима как на этапе планирования беременности, так и на всем ее протяжении, в связи с чем, по нашему мнению, может служить основой для разработки индивидуальной программы подготовки женщины к беременности и ее ведения. Своевременная коррекция факторов, оказывающих неблагоприятное влияние на внутриутробное развитие плода, способна привести к уменьшению частоты случаев ВПР среди новорожденных, что несомненно послужит улучшению показателей здоровья населения.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Demikova N.S. Epidemiological monitoring of congenital malformations in the Russian Federation / N.S. Demikova, B.A. Kobrinskii. — M.: Art press, 2011. P. 236.
- [2] Marapov D.I., Gilmanov A.A., Shulaev A.V., Khasanov A.A., Shegurova D.I. In the question of the impact of an infectious factor on the incidence of congenital and hereditary diseases in the Republic of Tatarstan // Bulletin of Peoples' Friendship University of Russia. Series "Medicine. Obstetrics and Gynecology". — 2012. — № 5. — P. 166—172.
- [3] Obstetrics: national leadership. Quick Start Guide / ed. A.C. Ajlamazian, V.N. Serov, V.E. Radzinsky, G.M. Savelyeva. — M.: GEOTAR-media, 2012.
- [4] On the role of intrauterine infections in the formation of congenital malformations / D.M. Dementieva, S.M. Bezrodnova, I.N. Makarenko, A.F. Yurov // Infectious aspects of somatic pathology in children. Proceedings of the III all-Russian scientific-practical conference. — M., 2010. — P. 43.
- [5] Peredvigina A.V. Frequency, structure and risk factors of congenital malformation of the foetus and the newborn in the Udmurt Republic // dissertation of the PhD. 2009. — 26 c.
- [6] Radzinski V.E., Orazmuradov A.A. // Early pregnancy. Status praesens. — M., 2009. P. 480.
- [7] Radzinskiy V.E., Ordianc I.M., Orazmuradov A.A. Women's consultation — 3-ed. — M.: GEOTAR-media, 2009.
- [8] Starodubov V.I. Maternal and child health as a priority issue of modern Russia // Modern medical technologies. — 2009. — № 2. — P. 11—16.
- [9] Zhuchenko L.A. Primary mass prophylaxis of folate-dependent congenital malformations. First Russian: // Dissertation thesis for the degree of MhD. 2009. P.48.

PREDICTING RISK OF CONGENITAL MALFORMATIONS THE FETUS AT THE PLANNING STAGE OF PREGNANCY AND EARLY PRENATAL PERIOD

D.I. Marapov, A.A. Gilmanov

Department of Public Health and the Health Care Organization
with a course of Medical Informatics

A.A. Khasanov

Department of Obstetrics and Gynecology № 1
Kazan State Medical University
Butlerov str., 49, Kazan, Republic of Tatarstan, Russia, 420012

The authors constructed a model by the method of binary logistic regression, which allows to predict the occurrence of congenital malformation of the fetus depending on the presence of risk factors in women, preparing for pregnancy. The proportion of true predictions using the regression model was 76,5%.

Key words: congenital malformations, risk factors, predictive model, prevention of congenital and hereditary diseases.