

Кожомкулова А.Т.

**ФАКТОРЫ РИСКА РОЖДЕНИЯ ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ
СЕРДЦА И ИХ КЛИНИКО-ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ**

А.Т. Kozhomkulova

**RISK FACTORS OF A BIRTH OF CHILDREN WITH CONGENITAL HEART
DISEASES AND THEM CLINICAL AND PROGNOSTIC SIGNIFICANCE**

УДК: 616. 12-007.2-053.1-005.334-037

Проанализировать эпидемиологию и причины формирования врожденных пороков сердца у детей в Кыргызстане.

Изучалась распространенность ВПС по отчетным данным РМИЦ МЗ КР. Обследовано 119 семей, имевших 1 ребенка в возрасте от 0 до 14 лет. Первую группу составили 69 семей, дети которых страдали ВПС. В контрольную группу вошли 50 семей, дети в которых были здоровы. Изучался иммуногенетический статус. Информативность факторов риска рождения детей с ВПС определялась количественно в виде прогностических коэффициентов по специально разработанной оригинальной компьютерной программе на IBM-PC-XT. Проанализирована и установлена прогностическая значимость 50 клинико-anamnestических факторов риска у 62 детей с ВПС в сравнении с 60 условно здоровыми детьми без клинических признаков ВПС, составивших контрольную группу.

Комплексная оценка иммуногенетических, клинико-anamnestических и лабораторных показателей, выраженная количественно в виде прогностических коэффициентов, позволяет своевременно прогнозировать риск наличия и тяжесть клинического течения ВПС.

Research objective: to analyse epidemiology and the reasons of formation of congenital heart diseases at children in Kyrgyzstan.

Prevalence CHD on accounting given RMITS MZ KP was studied. It is surveyed 119 families which had 1 child at the age from 0 till 14 years. The first group was made by 69 families which children suffered CHD. The control group included 50 families children in which were healthy. It was studied immunogenetic status. Informational content risk factors of a birth of children with CHD it was defined quantitatively in a kind prognostic factors under specially developed original computer program on an IBM-PC-XT. It is analyzed and established prognostic importance of 50 clinical and anamnestic risk factors at 62 children with CHD in comparison with 60 conditionally healthy children without the clinical signs CHD which has made control group.

Цель исследования: проанализировать эпидемиологию и причины формирования врожденных пороков сердца у детей в Кыргызстане.

Материал и методы:

1. Распространенность ВПС изучалась по отчетным данным Республиканского Медико-информационного Центра среди детского населения Кыргызстана за период с 1998 по 2007гг. и рассчитывалась на 1000 детского населения.

2. Клинико-функциональное обследование 119 детей первого года жизни с ВПС, вклю-

чающее изучение анамнеза, клинический осмотр, ЭКГ, ЭхоКГ, рентгенологический методы исследования. Обследовано 119 семей, имевших 1 ребенка в возрасте от 0 до 14 лет. Первую группу составили 69 семей, дети которых страдали ВПС. В контрольную группу вошли 50 семей, дети в которых были здоровы.

- Регистрационная учетная карта заполнялась на каждого обследованного ребенка и его семью.

- Верификация ВПС проводилась с использованием клинических данных, ЭКГ, Эхо-КГ, рентгенографии органов грудной клетки, в ряде случаев доплеровской Эхо-КГ и зондирования полостей сердца. При проведении исследования учитывались факторы риска развития ВПС представленные в специально разработанной анкете.

3. Изучение иммуногенетического статуса проведено у 94 детей (66 детей кыргызской популяции - 1 группа и у 28 детей не кыргызов - 2 группа). Оценка иммуногенетического статуса проводилась путем постановки микролимфоцитотоксического теста и выявления антигенов А, В, С и DR-локусов системы HLA. В качестве контроля использованы опубликованные данные по здоровым детям (Б.Т. Тулебеков, 2002). Ассоциативные связи между антигенами HLA-системы и риском возникновения ВПС устанавливались на основании вычисления степени относительного риска RR и критерия значимости различия частот антигенов в сравниваемых группах χ^2 с учетом поправок, предложенных Л.А. Певницким. Частоты гаплотипов (H), рассчитывалась с помощью величины неравновесного сцепления между аллелями.

4. На основании метода неоднородной последовательной процедуры Вальда в модификации Е.В. Гублера и критерия Кульбака определялись информативные факторы риска рождения детей с ВПС (Е.В.Гублер, 1990). Их информативность определялась количественно в виде прогностических коэффициентов по специально разработанной оригинальной компьютерной программе на IBM-PC-XT.

5. Проанализирована и установлена прогностическая значимость 50 клинико-anamnestических факторов риска у 62 детей с ВПС в сравнении с 60 условно здоровыми детьми без клинических признаков ВПС, составивших контрольную группу.

Результаты исследования.

Факторы риска развития врожденных пороков сердца среди детского населения Кыргызстана

ВПС в 1,3 раза чаще встречается у девочек. Около 70% пороков сердца – это пороки с обогащением малого круга кровообращения, 18,8% – сложные ВПС. В структуре ВПС доминируют дефекты перегородок (более 56%), а среди них ДМЖП – 60,9%.

Существенное влияние на формирование ВПС оказывали также проживание родителей в экологически неблагоприятном районе (ПК-3,82), недостаточное и/или несбалансированное питание беременной (ПК-3,70). Наоборот, протективными свойствами отличались такие факторы, как прием витамина Е и препаратов железа в первые 12 недель беременности (ПК соответственно -4,65 и -3,08), перенесенная беременность (ПК=-4,15) и наличие у ребенка от 0 до 2 стигм дисэмбриогенеза (ПК=-2,05).

При комплексной оценке 50 клинико-анамнестических факторов риска ВПС наибольшее прогностическое значение имел такой признак, как наличие у ребенка 5 и более стигм дисэмбриогенеза (ПК-4,65).

Дети с ВПС достоверно чаще имеют стигмы дизэмбриогенеза, чем здоровые дети. В 1-й группе чаще встречались искривление носовой перегородки – у 23,7% детей (во 2 группе данный признак выявлен в 7,5%; $p < 0,05$), короткая уздечка языка – у 30,5% детей (во 2 группе – у 7,5%; $p < 0,05$), варикозное расширение вен – у 14,5% детей (во 2 группе – у 2,5%; $p < 0,01$) и аномалии расположения и формы ушей – у 27,1% детей (в контрольной группе – у 10%; $p < 0,05$). Плоскостопие и деформация грудной клетки у здоровых детей, в отличие от больных ВПС, не встречались. ВПС в 25% случаев сочетаются с малыми аномалиями развития сердца (пролапс митрального клапана, открытое овальное окно, дополнительные хорды левого желудочка).

Изучение взаимосвязи между ВПС и малыми аномалиями развития (стигмы дизэмбриогенеза соединительной ткани) выявило, что наиболее информативными в плане распознавания ВПС у детей являлись гипертелоризм глаз (ПК=6,68) и аномальная форма зубов (ПК=4,18). Высоко коррелировали с ВПС также сандалевидная щель (ПК=4,38), арахнодактилия и низко расположенный пупок (ПК=4,30), низкий рост волос на шее (ПК-4,18).

Средний возраст женщин, родивших детей с ВПС (1 группа), составил $24,8 \pm 4,7$ лет, а в группе сравнения $25,8 \pm 4,6$ лет. Средний возраст отцов также не отличался и составил соответственно $26,3 \pm 5,0$ и $27,4 \pm 4,9$ лет в 1 и 2 группах. Очевидно, из-за небольшого числа наблюдений нам не удалось выявить известную зависимость вероятности рождения ребенка с ВПС от возраста

матери. Количество детей, которые родились в полных семьях, распределились следующим образом: в контрольной группе они составили 98,3%, в исследуемой – 84,1% ($p < 0,05$).

При анализе профессиональной принадлежности матерей выяснено, что во всех исследуемых группах наибольший удельный вес имели домохозяйки, реже служащие, причем удельный вес представителей этих профессий не отличался достоверно в сравниваемых группах.

Общее число родителей, имеющих профессиональные вредности было выше в группе с ВПС ($p < 0,05$). Среди профессиональных вредностей отмечен статистически достоверно более высокий процент отцов-водителей (21,7% против 13% в контрольной группе), профессиональных пользователей персональных компьютеров (28% против 15% в контрольной группе). Негативное значение имеет и работа с кислотами в период зачатия и беременности, которая была отмечена у 7,2% родителей 1 группы и лишь у 2,5% родителей здоровых детей ($p < 0,05$).

Следовательно, значимо влияние производственных вредностей, как факторов риска ВПС.

При определении диагностических коэффициентов (ДК) информативных факторов риска рождения ребенка с ВПС выявлено, что наибольшее значение, как фактор риска имеет злоупотребление алкоголем (ДК=11,13), которое было отмечено более, чем у половины родителей в группе детей с ВПС и в 25% встречалось в контрольной группе.

Следует отметить важную роль рождения ребенка вне брака (ДК=10,79) и перенесенные матерью на сроке до 10-12 недель беременности грипп и другие ОРВИ (ДК=8,36). Особо следует отметить, что по 5% женщин, родивших детей с ВПС, имели множественные ОРВИ и перенесли краснуху во время беременности, тогда как в контрольной группе таких женщин не было.

Соматические заболевания беременной женщины (ДК=4,00) и отца ребенка (ДК=3,4) также имели важное значение в развитии ВПС. Так, среди обследованных лишь 15,9% семей были здоровы. В контрольной группе этот процент был гораздо выше (40%, $p < 0,05$). Чаще всего регистрировалась патология сердечно-сосудистой системы (в том числе гипертоническая болезнь, ВПС, ревматизм, нейроциркуляторная дистония, аритмии и др.), реже отмечалась патология желудочно-кишечного тракта (42%) и органов дыхания (14%).

Учитывая, что ВПС формируются в результате нарушения эмбриогенеза в период 2-8 недели беременности, особое внимание уделяли факторам риска I триместра беременности. По нашим данным, около 18% женщин перенесли вирусную инфекцию, 8,5% страдали хроническим алкоголизмом, 42% женщин имели токсикоз I половины

беременности, у 25% беременность протекала с угрозой прерывания. Всего 12,5% женщин не имели патологию беременности, тогда как два и более факторов риска рождения ребенка с ВПС имели 66% женщин.

Кроме того, отмечена высокая частота гинекологической патологии среди матерей, родивших детей с ВПС и частое возникновение у них гестоза второй половины беременности. Большинство матерей 1 группы имели до рождения ребенка 2 и более факторов риска. Следует отметить, что все женщины исследуемой группы вовремя встали на учет в женскую консультацию и прошли ультразвуковое исследование (53% -

неоднократное), которое ни в одном случае не позволило диагностировать ВПС в пренатальном периоде, что, возможно, объясняется недостаточной разрешающей способностью используемой аппаратуры.

Фактором риска со стороны отца мы считали профессиональные вредности - вибрация, контакт с бензином, маслами. Так, у 25% отцов детей с ВПС отмечается профессиональная вибрация, 27% имеют контакт с маслами, бензином.

Клинические проявления ВПС в родильном доме и на 1-м месяце жизни отсутствовали у 73,3% новорожденных, что приводило к поздней диагностике.

Таблица 1.

Ранжирование факторов риска рождения детей с врожденными пороками развития

Факторы риска у беременной	Есть ВПР	Нет ВПР	Шанс для пациенток с ВПР	Ранжирование признака по его информативности
Экстрагенитальная патология-здоровая	0,6862	0,4362	1,573	7
Заболевания ЦНС	0,0020	0,0010	2,024	6
ОРВИ в течение беременности	0,1316	0,0426	3,092	2
Не обследована по алгоритму	0,3664	0,0851	4,305	1
Несвоевременно встала на учет	0,3220	0,1277	2,522	4
АФП, ХГЧ не проведены в 16-20 недель	0,4534	0,1915	2,368	5
УЗИ не проведено в 10-14 недель	0,7389	0,5745	1,286	9
УЗИ не проведено в 20-24 недели	0,3968	0,1383	2,869	3
УЗИ не проведено в срок	0,8320	0,6170	1,348	8

Значимыми факторами риска рождения детей с врожденными аномалиями, позволяющими сформировать среди беременных группы риска являются: возраст беременных (35 лет и старше, $p < 0,05$), наличие у пациентки экстрагенитальной патологии (центральной нервной системы, органов дыхания, $p < 0,001$), отягощенный гинекологический анамнез (нарушение менструальной функции, бесплодие, $p < 0,001$), перенесенное во время беременности острое респираторное заболевание ($p < 0,005$), несвоевременная постановка на учет по беременности, нарушения алгоритма пренатального обследования, несоблюдение сроков ультразвукового тестирования, несоблюдение сроков проведения биохимического скрининга II триместра на АФП и ХГЧ, осложненный генетический анамнез.

Проведенный анализ распределения HLA-антигенов показал, что у детей кыргызской национальности дополнительными маркерами предрасположенности к ВПС можно считать антигены A25, Cw1, Cw2 и DR3. Протектором ВПС у детей кыргызской и не кыргызской популяции является HLA-антиген A10. Защитными свойствами по отношению к рассматриваемой патологии отличается также антиген гистосовместимости A9 у детей кыргызов.

Оценка прогностической значимости HLA-антигенов детей с ВПС путем вычисления прогностических коэффициентов (ПК) подтвердила выявленные ассоциативные связи определенных антигенов с изучаемой патологией. Для детей кыргызов с ВПС была характерна высокая частота гаплотипов A2B7Cx ($N=42,4$) и A2B27Cx ($N=34,0$), для не кыргызов - A2B12Cx ($N=55,8$) и A2B27Cx ($N=17,3$) гаплотипов.

Дефект межжелудочковой перегородки более благоприятно протекает у детей с иммуногенетическим статусом, представленным антигенами с отрицательными значениями прогностических коэффициентов, т.е. не являющихся маркерами ВПС. Напротив, у детей, имеющих в HLA-статусе иммуногенетические маркеры предрасположенности к ДМЖП антигенов HLA- A25, B27 и Cw2, отмечается утяжеление характера течения порока, выражающееся в раннем присоединении недостаточности кровообращения.

Полученная в процессе исследования информация о факторах риска формирования ВПС позволяет сформулировать концепцию профилактики и управления данной патологией, которая включает следующие мероприятия:

медико-генетическое консультирование семейной пары с выявлением факторов риска у

каждого из потенциальных родителей;

информирование женщин об опасности краснухи и гриппа в период беременности, о вреде алкоголя и профессиональных вредностей;

выявление беременных женщин, не болевших краснухой; лечение хронических очагов инфекций у женщин, избавление от вредных привычек, повышение общего и специфического иммунитета (общеукрепляющие мероприятия, профилактические прививки против гриппа);

внутриутробная УЗ-диагностика ВПС при сроке 22-29 недель беременности; раннее (при серологическом обследовании) выявление краснушной инфекции у контактных беременных женщин для решения вопроса о дальнейшей тактике ведения беременности; улучшение постнатальной диагностики ВПС – ЭКГ и ЭхоКГ в периоде новорожденности и более старшем возрасте при выявлении множественных стигм дизэмбриогенеза.

Выводы:

1. ВПС продолжают оставаться актуальной медико-социальной проблемой в Кыргызстане и требуют внедрения более совершенных систем управления этой патологией.

2. Негативные тенденции распространенности ВПС в Кыргызстане в последние годы свидетельствуют о существенной активизации ряда факторов, формирующих эту патологию.

3. К ведущим факторам риска рождения детей с ВПС следует отнести острые респираторные заболевания, перенесённые матерью в первом триместре беременности (особенно повторные), употребление алкоголя (отцом и матерью), гестоз 2-й половины беременности, угроза прерывания беременности, рождение ребёнка вне брака, соматические заболевания матери и, в меньшей степени, отца, производственные вредности матери и отца, высокий уровень стигматизации, проживание родителей в экологически неблагоприятном регионе, недостаточное и/или несбалансированное питание, курение.

4. Минимальные клинические проявления ВПС у новорождённых свидетельствуют о необходимости организации массового электро- и эхокардиографического скрининга в периоде новорожденности детей, родившихся от матерей из групп повышенного риска.

5. У детей с ВПС, по сравнению со здоровыми детьми, достоверно чаще определяются малые аномалии развития сердца и стигмы дизэмбриогенеза.

6. Иммуногенетическим маркером риска возникновения ВПС является гаплотипы A2B7Cх и A2B27Cх - у детей кыргызов и A2B12Cх, A2B27Cх - у не кыргызов. У детей кыргызов маркерами ВПС являются также антигены HLA-A25, Cw1, Cw2 и DR3. Общим генетическим протектором ВПС у всех исследованных детей является антиген A10, а также HLA-A9 у детей кыргызской популяции. Предрасположенность к развитию ДМЖП связана с повышенной частотой наличия антигенов HLA- A25, B27 и Cw2. У детей, имеющих иммуногенетические маркеры ВПС, в анамнезе отмечается более тяжелое клиническое течение заболевания.

7. Комплексная оценка иммуногенетических, клиничко-анамнестических и лабораторных показателей, выраженная количественно в виде прогностических коэффициентов, позволяет своевременно прогнозировать риск наличия и тяжесть клинического течения ВПС.

Литература:

1. Воробьева А.М., Руденко Н.Н., Беспалова Е.Я. и др. Исследование системы иммунитета при сложных врожденных пороках сердца у серопозитивных новорожденных к вирусам простого герпеса I и II типа, цитомегаловирусу, токсоплазме // Вестник аритмологии. — 2002. — С. 54.
2. Ким А.И., Бокерия Л.А., Подзолков В.П., Ильин В.Н., Туманян М.Р. Сердечно-сосудистые заболевания у новорожденных: кардиологические и хирургические проблемы // Вестник Российской академии медицинских наук. — 2003. — № 12. — С. 77-80.
3. Охотникова И.М., Агейкин В.А., Лозовская Л.С. Значение внутриутробной вирусной инфекции в органной патологии детей грудного возраста // Медицинский научный и учебно-методический журнал. — 2001. — № 5. — С. 81-87.
4. Шайхутдинова Л. Н. Врожденные пороки развития: социально-гигиеническое значение и пути снижения младенческой смертности: Автореф. дис.... канд. мед. наук. — Казань, 1999
5. Boughman J.A., Berg K.A., Asternborski J.A. Familial risk of congenital heart disease assessed in a population based epidemiology study // Am. J. Med. Genet. — 1987. — 26. — 839-849.

Рецензент: д.м.н., профессор Муратов А.А.