

На правах рукописи

ПОСТОЕВ
Виталий Александрович

**СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ПОПУЛЯЦИОННОЙ ПРОФИЛАКТИКИ
ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ У НОВОРОЖДЕННЫХ
С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РЕГИОНАЛЬНОГО РЕГИСТРА РОДОВ**

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание
ученой степени кандидата медицинских наук

14.02.03 Общественное здоровье и здравоохранение

Архангельск - 2020

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Меньшикова
Лариса Ивановна

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, профессор, заведующая учебно-методическим кабинетом государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы "Городская клиническая больница им. В.В. Виноградова Департамента здравоохранения города Москвы»

Герасимова
Людмила Ивановна

Доктор медицинских наук, доцент, Заслуженный врач Российской Федерации, главный научный сотрудник отделения охраны здоровья матери и ребенка ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ступак
Валерий Семенович

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья имени Н.А. Семашко»

Защита диссертации состоится «__» _____ 20__ года в __ часов на заседании Диссертационного совета Д 208.110.01 при Федеральном государственном бюджетном учреждении «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России) по адресу: 127254, г. Москва, ул. Добролюбова, 11.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России по адресу: 127254, Россия, г. Москва, ул. Добролюбова, д. 11 и на сайте института: http://mednet.ru/images/stories/files/replay/Postoev_text.pdf

Автореферат разослан

«__» _____ 20__ г.

Ученый секретарь Диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Сабгайда Тамара Павловна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность. Врожденные пороки развития (ВПР) являются важной медико-социальной проблемой: они вызывают снижение качества жизни и непосредственно связаны со значительной частью смертей среди детей первого года жизни в развитых странах (Н.С. Демикова и соавт., 2015; ВОЗ, 2014). Первичная заболеваемость врожденными аномалиями, деформациями и хромосомными нарушениями детей от 0 до 14 лет в Российской Федерации (РФ) в 2018 году составила 10,4 на 1000 родившихся (Федеральная служба государственной статистики РФ, 2019). ВПР занимают второе место среди причин младенческой смертности и третье – среди причин детской инвалидности в РФ (С.В. Цуркан, 2011).

Снижение младенческой смертности и уменьшение первичной детской инвалидности определены Правительством РФ в качестве приоритетных задач в сфере охраны здоровья матери и ребенка, поэтому разработка действенных инструментов профилактики ВПР представляется важным направлением совершенствования здравоохранения.

Одним из инструментов контроля за распространенностью ВПР в большинстве стран является эпидемиологический мониторинг (EUROCAT, 2016; R.S. Kirby et al., 2016). В соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения, адекватный мониторинг ВПР должен обеспечивать возможность отслеживать изменения распространенности ВПР с течением времени, выявлять кластеры ВПР, позволять оценивать эффективность как популяционного пренатального скрининга, так и профилактических программ, а также предоставлять достаточные данные для проведения эпидемиологического изучения факторов риска (ВОЗ, 2006; R.S.Kirby et al.; 2012, P.A. Boyd et al, 2008).

Одним из способов мониторинга, позволяющим унифицировать сбор данных как о неблагоприятных перинатальных исходах, так и о перинатальных воздействиях, являются популяционные регистры родов (B.Källén, 2014; J. Langhoff-Roos et al., 2014). Подобный метод сбора систематизации данных используется ведущими мониторинговыми системами EUROCATи ICBDMS (H. Dolk et al, 2005; M. Loane et al, 2011). Популяционный характер регистров,

перспективный сбор данных как о воздействиях во время беременности, так и о патологии новорожденного, выявленной в перинатальном периоде, делает их незаменимыми в поиске новых тератогенов (M. Gissler et al., 1997; M. Irgens, 1998; H. Dolk, 2005; L. Arbour et al., 2009). Учитывая это, представляется возможным использование данного источника информации в качестве меры совершенствования профилактики ВПР на уровне популяции в условиях регионов РФ.

Степень разработанности темы исследования. Разработка мер популяционной профилактики ВПР должна основываться на результатах изучения факторов риска данной патологии и эпидемиологического наблюдения за ВПР (С. Taucher, 2007). Совершенный мониторинг ВПР, являясь важнейшим инструментом профилактики, должен позволять оценивать эффективность популяционных профилактических программ (Жученко Л.А., 2014; К.М. Van der Pal-de Bruin et al, 2002; P.A. Boyd et al., 2008; S. Maxwell et al., 2015), проводить изучение причин развития и разрабатывать доказательные методы профилактики данной патологии (A. Vaktskjold et al., 2006; A. Vaktskjold et al., 2008; A. Correa et al., 2013, E. Garne et al., 2010).

Система мониторинга ВПР, существующая в России, отличается от большинства международных регистров по числу учитываемых аномалий и способу сбора информации о случаях. Информация о перинатальных воздействиях ограничена несколькими переменными: возраст и адрес матери, порядковый номер родов, пол и масса тела ребенка (Н.С. Демикова и соавт., 2015), что не позволяет полноценно оценивать результативность мер профилактики. Кроме того регистрируемая в ряде регионов (в т.ч. и в Архангельской области) распространенность ВПР при рождении ниже $20,0\text{‰}$ (Н.С. Демикова, 2015; Е.Г. Петрова и соавт., 2005) может свидетельствовать о неполном выявлении и регистрации ВПР, согласно оценкам EUROCAT (M. Loane et al., 2011).

Неполная регистрация пороков, отсутствие индивидуальных данных о перинатальных факторах риска наряду с ограниченными возможностями по изучению динамики распространенности ВПР препятствуют созданию системного доказательного подхода к популяционной профилактике. Необходимость

совершенствования популяционной профилактики ВПР с помощью мониторинга как основного инструмента и определило цель данной работы.

Цель исследования - научное обоснование комплекса мероприятий по использованию регионального регистра родов для популяционной профилактики врожденных пороков развития у новорожденных.

Задачи исследования:

1. Провести анализ полноты регистрации врожденных пороков развития в региональном регистре родов и верифицировать возможности регистра родов для оценки распространенности врожденных пороков развития при рождении, их структуры, а также изучения возможных географических кластеров и временных трендов.

2. Провести сравнительный анализ качества регистрации врожденных пороков в региональном регистре родов и существующей системе мониторинга с расчетом «истинной» распространенности врожденных пороков развития по данным комбинации двух указанных источников.

3. Установить взаимосвязь между социально-демографическими факторами, факторами образа жизни, акушерским анамнезом матери, наличием хронических заболеваний, течением беременности, использованием препаратов фолиевой кислоты и/или мультивитаминов и риском развития врожденных пороков.

4. Оценить результативность пренатального скрининга и первичной профилактики в виде периконцептуального приема женщинами препаратов фолиевой кислоты в качестве мер доказательной популяционной профилактики врожденных пороков развития на уровне региона.

5. Разработать и внедрить на уровне региона комплекс мероприятий, основанный на интеграции регионального регистра родов и существующей системы мониторинга врожденных пороков развития, с целью повышения качества популяционной профилактики врожденных пороков развития.

Научная новизна диссертационного исследования. Впервые в РФ продемонстрировано использование популяционных регистров родов регионального уровня для мониторинга и разработки мероприятий по

профилактике ВПР, а именно, получены новые детальные данные о распространенности и структуры ВПР при рождении, ее географической и временной вариабельности; оценена результативность пренатального скрининга и первичной профилактики ВПР на уровне региона. Продемонстрировано влияние пренатального скрининга на снижение мертворождаемости и перинатальной смертности в регионе. Изучены факторы, ассоциированные с приверженностью женщин периконцептуальному приему препаратов фолиевой кислоты, получены новые представления о факторах, связанных с повышенным риском развития ВПР, спрогнозирован уровень снижения распространенности ВПР при коррекции ряда управляемых факторов риска.

Предложенные в работе мероприятия по комбинации данных регистра родов и существующей системы мониторинга ВПР, а также интеграции регистра родов в систему мониторинга родовспоможения в рамках цифрового контура здравоохранения позволяют усовершенствовать систему эпидемиологического мониторинга и контроля управляемых факторов риска ВПР путем непрерывного наблюдения не только за исходами, но и за факторами, влияющими на их развитие. На основании полученных с помощью усовершенствованного мониторинга данных составлен комплекс организационных мероприятий по снижению частоты ВПР в регионе.

Теоретическая и практическая значимость исследования. Полученные данные о распространенности и структуре ВПР в Архангельской области позволяют осуществлять планирование лечебных и реабилитационных мероприятий данной категории новорожденных. Проведенная оценка полноты регистрации ВПР свидетельствует о недооценке частоты ВПР существующей системой мониторинга, что определяет необходимость совершенствования указанной системы.

Рассчитанные показатели результативности пренатального скрининга, его влияния на снижение показателей мертворождаемости и пренатальной смертности, а также полученные данные о приверженности беременных Архангельской области периконцептуальному приему препаратов фолиевой кислоты и факторах, с ней ассоциированных, позволили разработать комплекс

организационных мероприятий доказательной профилактики ВПР на уровне региона на основе информационных ресурсов регистра родов Архангельской области и действующей системы мониторинга ВПР.

Комплекс профилактических мероприятий, основанный на полученных данных о факторах риска врожденных пороков и факторах, ассоциированных с приверженностью женщин мерам первичной профилактики врожденных аномалий, может быть использован при обеспечении мероприятий, направленных на охрану и укрепление здоровья населения, в т.ч. при разработке программ прегравидарной подготовки.

Положения, выносимые на защиту:

1. Регистр родов Архангельской области является эффективным инструментом оценки частоты врожденных пороков развития в регионе, позволяющим определять структуру врожденных пороков развития, их распространенность в регионе с выделением географических кластеров и временных трендов, что является необходимым условием для разработки программ профилактики.

2. Оценка распространенности врожденных пороков развития у новорожденных, выполненная при помощи данных регистра родов, является более полной по сравнению с действующей системой мониторинга, при этом общая распространенность врожденных пороков развития при рождении в Архангельской области по данным регистра родов соответствует критериям по полноте регистрации случаев, разработанным Европейской сетью по мониторингу врожденных аномалий. Дополнение регистра родов данными об искусственных прерываниях беременности по медицинским показаниям в связи с пренатально диагностированными врожденными пороками развития позволяет рассчитать «истинную» распространенность данной патологии в регионе.

3. В регистре родов кумулируются данные не только об исходах, но и о перинатальных воздействиях, повышающих риск рождения ребенка с врожденными пороками развития, что позволяет рассчитывать популяционную атрибутивную фракцию - долю предотвратимых случаев в популяции при

устранении воздействия, оценивать результативность пренатального скрининга и его влияние на показатели перинатальной смертности. Разработанные нами модели формирования групп риска по развитию врожденных пороков развития и оценки приверженности женщин периконцептуальному приему фолиевой кислоты формируют научно-обоснованный подход к популяционной профилактике врожденных пороков развития.

4. Интеграция регистра родов, автоматизированной системы мониторинга родовспоможения и действующей системы мониторинга ВПР в рамках разрабатываемого цифрового контура здравоохранения формирует доказательную базу для совершенствования мер популяционной профилактики, повышения качества профилактики врожденных пороков развития как на индивидуальном, так и на популяционном уровне, снижения распространенности врожденных пороков развития в регионе.

Методология и методы исследования. Проведено ретроспективное когортное исследование, основанное на данных Регистра родов Архангельской области за 2012-2015 гг. и данных системы федерального мониторинга ВПР. В ходе исследования при помощи информационно-аналитического, клинико-эпидемиологического, статистического методов а также методов сравнительного анализа и организационного эксперимента выполнены:

- медико-статистический анализ выявляемости и регистрации ВПР в медицинском Регистре родов Архангельской области и региональном регистре ВПР;
- изучение факторов риска возникновения ВПР по блокам согласно МКБ-10 на основании данных Регистра родов Архангельской области.
- оценка результативности пренатального скрининга и первичной профилактики ВПР препаратами фолиевой кислоты с оценкой уровня пренатального выявления ВПР по группам пороков и оценкой частоты прерываний беременности в связи с диагностированными ВПР.
- разработка и обоснование комплекса организационных мероприятий интеграции регистра родов, существующей системы мониторинга ВПР и

автоматизированной информационной системы мониторинга родовспоможения в рамках создаваемого цифрового контура регионального здравоохранения.

Статистическая обработка проведена с помощью методов описательной и аналитической статистики. Данные о распространенности ВПР представлены в виде распространенности с 95% доверительными интервалами (95%ДИ), рассчитанными по методу Уайльда. Структура ВПР представлена в виде абсолютных чисел и экстенсивных коэффициентов в соответствии с МКБ-10. Анализ качественных признаков проведен с использованием критерия χ^2 и критерия Фишера. Изучение факторов риска ВПР и факторов, связанных с приверженностью женщин приему препаратов фолиевой кислоты проведено с использованием логистического регрессионного анализа.

Внедрение результатов исследования в практику. Основные положения и результаты диссертации нашли практическое применение организационных мероприятиях Министерства здравоохранения Архангельской области, в работе ГБУЗ АО «Медицинский информационно-аналитический центр» (акт внедрения от 31.01.2020). На основании разработанного комплекса организационных мероприятий по профилактике ВПР, подготовлены методические рекомендации Министерства здравоохранения Архангельской области (акт внедрения № 01-01-14/д 299 от 14.02.2020).

Полученные данные используются при реализации образовательных программ магистратуры, ординаторы и программ дополнительного профессионального образования на циклах повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей на кафедре общественного здоровья, здравоохранения и социальной работы в ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» (акт внедрения № 177 от 23.01.2020).

Личный вклад автора. При участии автора осуществлено внедрение регистра родов в деятельность ГБУЗ АО «Медицинский информационно-аналитический центр», разработаны рекомендации по заполнению регистрационных карт регистра (60%). В течение 2016-2018 гг. автором лично проводились проверки качества ввода данных в регистр родов путем

сопоставления регистрационных карт регистра с первичной документацией и путем сопоставления регистрационных карт с компьютерной базой данных (100%). Лично автором осуществлены все этапы исследования: разработана программа исследования (90%), проведен аналитический обзор литературы по изучаемой проблеме (100%), изучена существующая система мониторинга и профилактики ВПР (100%), собрана информация о предметах исследования из регистрационных карт регистра родов и форм федерального статистического наблюдения (100%) и проведена ее математико-статистическая обработка (100%), разработаны мероприятия по повышению качества мониторинга и повышению эффективности профилактики ВПР (90%). Также автором полностью лично выполнено изложение полученных данных, формулирование выводов (95%) и практических рекомендаций (90%).

Связь работы с научными программами. Диссертационная работа выполнена в соответствии с государственным заданием ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации «Здоровье населения Европейского Севера».

Степень достоверности результатов исследования. Результаты исследования получены при применении специализированных научных методов, не противоречат существующим положениям, сопоставимы с данными других исследований. Методики, использованные в работе, основаны на рекомендациях ведущих отечественных и международных организаций, осуществляющих мониторинг ВПР. Сформулированные в научные положения, выводы и рекомендации подкреплены статистически достоверными фактическими сведениями, представленными в приведенных таблицах и рисунках. Интенсивные коэффициенты, а также значения отношения шансов представлены с 95% доверительными интервалами. Статистическая обработка данных исследования проведена с помощью программного обеспечения IBM SPSS 23.0, EpiInfo 6.0.

Апробация результатов исследования. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на VII Европейской конференции по общественному здоровью (Глазго, 2014), VIII Европейском конгрессе эпидемиологов (Маастрихт,

2015), IX Европейской конференции по общественному здоровью (Вена, 2016), XIV Научно-практической конференции с международным участием «Первичная медико-санитарная помощь: история, состояние, перспективы» (Минск, 2017), Международной конференции «Одна Арктика – одно здоровье» (Оулу, 2019), VI Международном молодежном медицинском форуме «Медицина будущего – Арктике» (Архангельск, 2019), Неделе Арктической науки (Архангельск, 2019), III национальном конгрессе с международным участием «Здоровые дети — будущее страны» (Санкт-Петербург, 2019), Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 30-летию создания ЦНИИОиИЗ «Современное здравоохранение: уроки прошлого и взгляд в будущее» (г. Москва, ноябрь 2019).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 10 работ, 2 из которых в журналах, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации, 6 - в журналах, индексируемых в наукометрических базах Web of Science и Scopus.

Структура и объем работы. Диссертация изложена на 160 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной использованным в работе материалам и методам исследования, четырех глав собственных исследований, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 178 источников, в том числе 37 отечественных и 141 зарубежный. Работа содержит 18 таблиц, 18 рисунков и 2 приложения.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Первая глава посвящена обзору отечественной и зарубежной литературы по вопросам социально-гигиенического значения ВПР, методов их профилактики и эпидемиологии, организации мониторинга и оценки эффективности профилактических вмешательств, направленных на снижение частоты данной патологии. Показана необходимость совершенствования существующей системы мониторинга ВПР с целью повышения качества регистрации и разработки мер доказательной популяционной профилактики.

Во второй главе описаны материалы, методы и дизайн исследования: представлены этапы социально-гигиенического исследования (таблица 1)

Таблица 1. Программа исследования

Методы исследования:			
Компаративный (сравнительный анализ), клинико-эпидемиологический, информационно – аналитический, метод организационного эксперимента, статистический			
Объекты исследования			
Медицинские организации, осуществляющие популяционную профилактику и мониторинг ВПР у плодов и новорожденных			
Предметы исследования			
Организация системы популяционной профилактики и мониторинга распространенности и факторов риска ВПР у новорожденных			
Единица наблюдения			
Новорожденные, информация по которым включена в региональный регистр родов, прерывания беременности в связи с ВПР; беременные			
Дизайн исследования			
Ретроспективное когортное исследование, основанное на региональном регистре родов			
Этапы исследования			
Проведение медико-статистического анализа регистрации ВПР в медицинском регистре родов Архангельской области с оценкой временных трендов и географических кластеров	Оценка факторов риска ВПР по данным Регистра родов Архангельской области и выделение групп риска беременных по рождению детей с различными формами ВПР	Оценка результативности ПС и первичной профилактики ВПР с оценкой уровня пренатального выявления ВПР по группам пороков и оценкой уровня прерываний беременности в связи с ВПР.	Разработка и обоснование комплекса организационных мероприятий интеграции регистра родов, существующей системы мониторинга ВПР и автоматизированной информационной системы мониторинга родовспоможения в регионе.
Источники данных			
Регистр родов Архангельской области, Данные федерального мониторинга ВПР	Регистр родов Архангельской области	Регистр родов Архангельской области Данные федерального мониторинга ВПР	Регистр родов Архангельской области Данные федерального статистического наблюдения
Период наблюдения			
2012-2015 гг.		2016-2018 гг.	

Глава 3 посвящена оценке распространенности ВПР, временных трендов и их географической вариабельности на территории Архангельской области. Общая распространенность ВПР при рождении в Архангельской области за изучаемый период составила 38,6‰ (95%ДИ: 37,1 – 40,2), при этом значимый временной тренд в распространенности за 2012-2015 гг. отсутствовал (p для тренда = 0,167). Отмечается значимый рост ($p=0,012$) показателя распространенности ВПР при

рождении в 2013 году по сравнению с 2012, и статистически значимое снижение ($p=0,009$) показателя в период с 2013 по 2014 год. Наиболее часто встречающимися ВПР в Архангельской области явились врожденные anomalies сердечно-сосудистой системы (рис. 1)

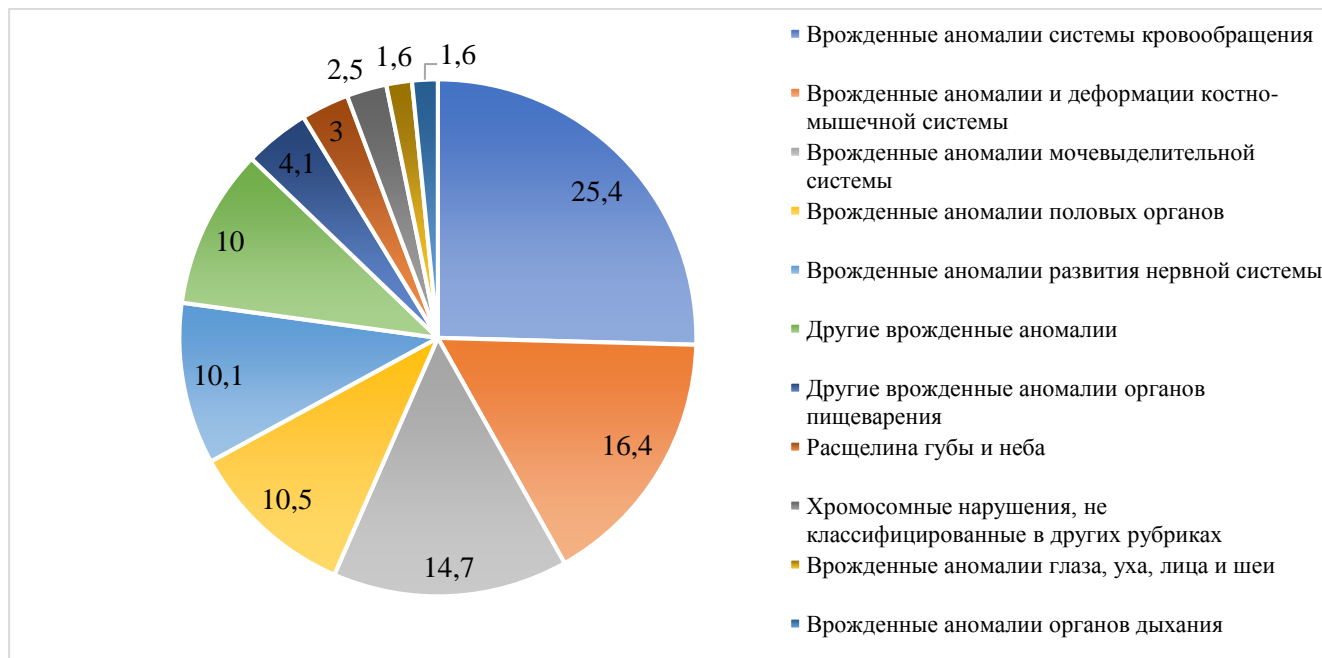


Рисунок 1. Структура врожденных пороков развития в Архангельской области в 2012-2015 гг. по данным регистра родов Архангельской области, %

Зарегистрированная частота ВПР органов пищеварения увеличилась за период наблюдения с 1,2 до 2,2 ‰ (p для тренда 0,006), в то время как частота ВПР системы кровообращения и врожденных anomalies и деформаций костно-мышечной системы значительно снизилась (p для тренда 0,007 и 0,01 соответственно). Выявлена значительная вариабельность распространенности ВПР нервной системы, максимальная частота которых была зафиксирована в 2013 году и составила 9,0 ‰, тогда как минимальная частота, зафиксированная в 2012 году, составила 1,2 ‰.

Из всех случаев рождения детей с ВПР, в 23,8% были диагностированы изолированные малые anomalies развития (МАР) согласно критериям EUROCAT. После исключения МАР общая распространенность ВПР при рождении составила 29,4 ‰ (95%ДИ: 28,0 – 30,8), при этом распространенность за представленный период оставалась стабильной ($F=0,21$; p для тренда = 0,644).

При сравнении общей распространенности по административным территориям, в зависимости от мест проживания матери во время беременности, были получены данные, отличающиеся достаточно большой вариабельностью (рис.2): общая распространенность ВПР за весь изучаемый период варьировала от 17,6 ‰ (95% ДИ: 10,3 – 24,9) в Няндомском районе до 72,2 ‰ (95% ДИ: 50,4 – 94,1) в Котласском районе.

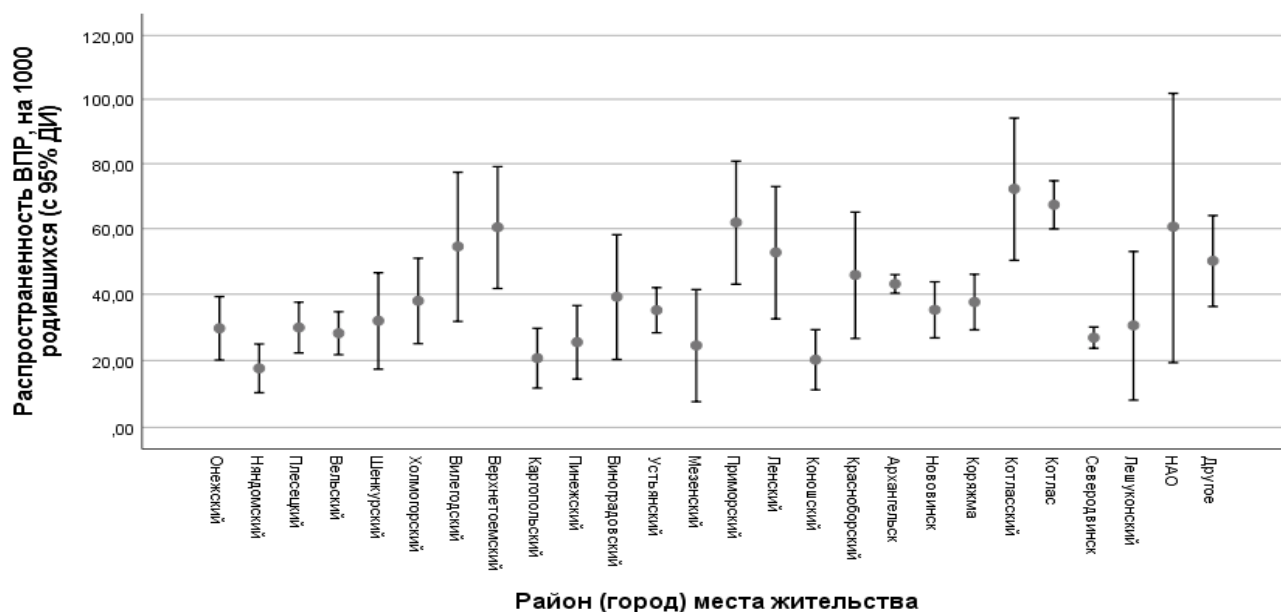


Рисунок 2. Распространенность врожденных пороков развития по административным территориям Архангельской области в 2012 – 2015 гг.

После исключения из анализа MAP, вариабельность зарегистрированной распространенности сохранилась, и ранговые места районов по уровню распространенности не изменились.

Глава 4 посвящена сравнению полноты и качества мониторинга ВПР существующей системой и регистром родов Архангельской области. Выявлена статистически значимая недооценка показателя распространенности при рождении врожденных аномалий органов кровообращения ($p < 0,0001$), органов дыхания ($p < 0,034$), аномалий половых органов ($p < 0,0001$), мочевыделительной системы ($p < 0,0001$), аномалий и деформаций костно-мышечной системы ($p < 0,0001$), а также группы других аномалий ($p < 0,0001$) существующей системой мониторинга. Регистрация хромосомных нарушений, не классифицированных в других блоках,

была значимо более полной в региональном регистре ВПР ($p=0,017$). Рассчитанная путем комбинации данных указанных источников общая распространенность составила 34,9 на 1000 рождений и прерываний беременности в связи с диагностированием ВПР (95% ДИ: 33,4–36,4), вклад прерываний беременностей в общую распространенность при этом составил 15,8%.

Для оценки полноты и качества данных мониторинга ВПР было проведено сравнение показателей качества мониторинга, рассчитанных в соответствии с рекомендациями EUROCAT (таблица 2).

Таблица 2. Оценка качества мониторинга врожденных пороков развития по критериям EUROCAT, ‰ с 95%ДИ

Индикатор	Регистр родов Архангельской области	Региональный регистр врожденных аномалий	Комбинация данных двух источников	Средние показатели среди регистров EUROCAT
Общая распространенность с учетом прерываний	29,4 ⁰ /‰ (28,0 – 30,8)	15,1 ⁰ /‰ (14,2 – 16,2)	34,9 ⁰ /‰ (33,4 – 36,4)	23,9/1000
Отношение числа случаев спинномозговых грыж к числу случаев анэнцефалии	24:2=12	64:29=2,2	64:29=2,2	1,33
Частота пороков нервной трубки	0,05 ⁰ /‰ (0,04-0,07)	1,9 ⁰ /‰ (1,6-2,3)	1,7 ⁰ /‰ (1,4- 2,1)	1,02 ⁰ /‰
Распространенность 5 пороков органов кровообращения:	0,24 ⁰ /‰ (0,13-0,41)	0,42 ⁰ /‰ (0,27-0,62)	0,65 ⁰ /‰ (0,45-0,92)	1,35 ⁰ /‰
Распространенность группы пороков, отражающей качество диагностики на постнатальном этапе	0,42 ⁰ /‰ (0,27-0,62)	0,45 ⁰ /‰ (0,29-0,66)	0,45 ⁰ /‰ (0,29-0,66)	0,78 ⁰ /‰
Распространенность неуточненных форм ВПР	2,6 ⁰ /‰ (2,2-3,1)	0,01 ⁰ /‰ (0,01–0,03)	2,8 ⁰ /‰ (2,4– 3,3)	0,89/1000

В главе 5 представлена оценка использования данных регистра родов для оценки факторов риска и результативности профилактических программ. Установлено влияние ряда факторов образа жизни, наличия хронических заболеваний, демографических и анамнестических факторов на рождение ребенка с ВПР (табл. 3, 4).

Таблица 3. - Факторы, ассоциированные рождением ребенка с врожденными пороками развития (ОШ, с 95% ДИ)

Фактор	Все ВПР	Врожденные аномалии развития нервной системы	Врожденные аномалии системы кровообращения	Врожденные аномалии органов дыхания	Расщелина губы и неба
Возраст матери: • 18-29 лет • менее 18 • более 29 лет	1,00 0,62 (0,34 – 1,13) 1,04 (0,93 – 1,15)	1,00 - 0,84 (0,53 – 1,32)	1,00 1,12 (0,49 – 2,52) 1,20 (0,99 – 1,45)	1,00 - 0,62 (0,21 – 1,79)	1,00 - 0,74 (0,42 – 1,29)
Прием препаратов фолиевой кислоты	0,84** (0,75 -0,95)	0,95 (0,58 – 1,56)	0,95 (0,77 – 1,17)	1,71` (0,54 – 5,46)	1,07 (0,59 – 1,93)
Прием мультивитаминов во время беременности	0,71*** (0,63 – 0,80)	0,60* (0,37 – 0,99)	0,74** (0,60 – 0,91)	0,71 (0,24 – 2,11)	0,66 (0,37 – 1,19)
Курение во время беременности	1,08 (0,94 -1,24)	0,89 (0,48 – 1,64)	1,33* (1,05 – 1,67)	1,41 (0,42 – 4,94)	1,55 (0,83 – 2,89)
Признаки злоупотребления алкоголем	1,44 (0,73 – 2,84)	-	1,24 (0,39 – 3,96)	16,67* (1,77 – 157,32)	-
Эпилепсия у матери	1,93* (1,07 – 3,48)	5,29* (1,29 – 21,80)	0,48 (0,07 – 3,45)	-	3,98 (0,55 – 29,01)
Гипертоническая болезнь у матери	1,37* (1,04 – 1,79)	1,45 (0,52 – 4,03)	1,11 (0,67 – 1,84)	2,38 (0,30 – 18,54)	-
Сахарный или гестационный диабет у матери	1,13 (0,83 – 1,54)	2,82* (1,21 – 6,59)	1,23 (0,73 – 2,07)	2,59 (0,33 – 20,13)	3,21* (1,16 – 8,91)
Мертворождения в анамнезе	1,25 (0,80 – 1,94)	3,13* (1,01 – 10,04)	1,05 (0,46 -2,35)	-	-

* p<0,05, **p<0,001, ***P<0,0001

При оценке результативности пренатального скрининга установлено, что охват ультразвуковым скринингом составил 97,1%. С учетом прерываний беременности в связи с ВПР, диагностированными пренатально, всего до родов было диагностировано 44,8% ВПР. Количественная оценка мероприятий пренатального скрининга представлена в таблице 5.

При одинаково высокой специфичности для всех блоков ВПР, максимальная чувствительность зафиксирована для врожденных аномалий нервной системы (62,7%), хромосомных нарушений (48,7%). По отдельным нозологиям, являющимися наиболее угрожаемыми (пороки нервной трубки, передней брюшной стенки, редуцированные пороки конечностей), чувствительность методов пренатальной диагностики достигала 100%.

Таблица 4. - Факторы, ассоциированные с рождением ребенка с врожденными пороками развития (ОШ, 95%ДИ)

Фактор	Другие врожденные аномалии органов пищеварения	Врожденные аномалии половых органов	Врожденные аномалии мочевыделительной системы	Врожденные аномалии и деформации	Другие врожденные аномалии	Хромосомные нарушения
Возраст матери: • 18-29 лет • менее 18 • более 29 лет	1,00 - 1,37 (0,81– 2,31)	1,00 0,82 (0,11– 5,92) 0,51* (0,32– 0,83)	1,00 0,31 (0,04 – 2,22) 0,99 (0,78 – 1,26)	1,00 0,40 (0,06 – 2,84) 0,89 (0,66 – 1,20)	1,00 1,14 (0,28– 4,65) 1,05 (0,75– 1,46)	1,00 2,21 (0,29–16,53) 2,39* (1,36– 4,19)
Прием препаратов фолиевой кислоты	0,73 (0,40 -1,34)	0,65 (0,41 – 1,05)	0,92 (0,70 – 1,20)	0,62** (0,44 – 0,86)	0,96 (0,66– 1,39)	0,54 (0,29 – 1,02)
Прием мультивитаминов во время беременности	0,47* (0,25 – 0,87)	0,92 (0,57 – 1,48)	0,59*** (0,45 – 0,78)	1,02 (0,74 – 1,42)	0,48*** (0,33– 0,71)	0,85 (0,46 – 1,58)
Признаки злоупотребления алкоголем	-	-	0,91 (0,12 – 6,64)	-	4,16* (1,25– 3,86)	4,18 (0,53– 33,28)
Эпилепсия у матери	-	2,56 (0,35–18,53)	2,30 (0,73 – 7,25)	1,26 (0,18 – 9,05)	4,55* (1,44– 14,44)	-
Гипертоническая болезнь у матери	1,59 (0,49– 5,13)	1,70 (0,62– 4,69)	2,43*** (1,52 – 3,86)	0,95 (0,39 – 2,31)	0,85 (0,31– 2,31)	1,79 (0,55 – 5,80)
Острые вирусные инфекционные заболевания во время беременности	0,57 (0,21– 1,57)	1,96* (1,18– 3,26)	0,82 (0,55 – 1,21)	1,01 (0,65 – 1,56)	0,73 (0,41– 1,29)	1,37 (0,65 – 2,92)

* p<0,05, **p<0,001, ***P<0,0001

Таблица 5. - Количественная оценка пренатального скрининга на основании данных регистра родов Архангельской области

Показатель	Значение, %	95% ДИ
Чувствительность	24,9	22,6 - 26,4
Специфичность	99,3	99,2 - 99,4
Прогностическая ценность положительного результата теста	57,2	54,0 - 60,3
Прогностическая ценность отрицательного результата теста	97,3	97,2 - 97,4

При анализе влияния пренатального скрининга на показатели мертворождаемости и перинатальной смертности установлено, что при условии антенатальной, интранатальной гибели плода или ранней неонатальной смерти новорожденного с тяжелыми, элиминированными ВПР, показатель перинатальной смертности мог увеличиться до 14,5‰, что выше на 33% реального зафиксированного показателя. При этом вклад ВПР в структуру перинатальной смертности составил бы 39,1%.

Доля женщин, принимавших фолиевую кислоту до беременности, составила 1,3% (95% ДИ: 1,2–1,4), во время беременности – 55,8% (95% ДИ: 54,6–56,4). Результаты анализа социально-демографических факторов, ассоциированных с приверженностью приему фолиевой кислоты до и во время беременности, показывают, что первородящие замужние женщины, с более высоким уровнем образования, в возрасте 30 и более лет чаще принимали препараты фолиевой кислоты как до, так и во время беременности. Тогда так незарегистрированный брак, низкий уровень образования, наличие медицинского аборта в анамнезе и первая беременность отрицательно влияют на приверженность приему препаратов фолиевой кислоты как до беременности, так и во время нее.

В главе 6 обсуждены методологические проблемы, возможные при использовании данных регистра родов для эпидемиологического мониторинга, а именно полнота охвата регистра, возможная ошибочная классификация исходов и перинатальных воздействий, информационные ошибки при формировании карт и базы регистра. Путем анализа показателей перинатальной смертности и мертворождаемости оценена результативность ведения Регистра родов Архангельской области.

Рассмотрена перспектива комбинации регистра родов с существующей системой мониторинга ВПР, в части дополнения регистра родов данными о ВПР, выявленных пренатально и элиминированных, а также о случаях ВПР диагностированных после выписки из учреждения родовспоможения. Для решения проблемы взаимосвязи между базами данных в отсутствие персональных идентификационных номеров предложено использование даты рождения, как ребенка, так и матери, а также наименования учреждения родовспоможения для идентификации и сопоставления данных.

Для повышения качества популяционной профилактики ВПР предложен комплекс организационных мероприятий по интеграции регистра родов, существующей системы мониторинга ВПР в автоматизированную информационную систему мониторинга родовспоможения в рамках создаваемого цифрового контура здравоохранения (рис.3).

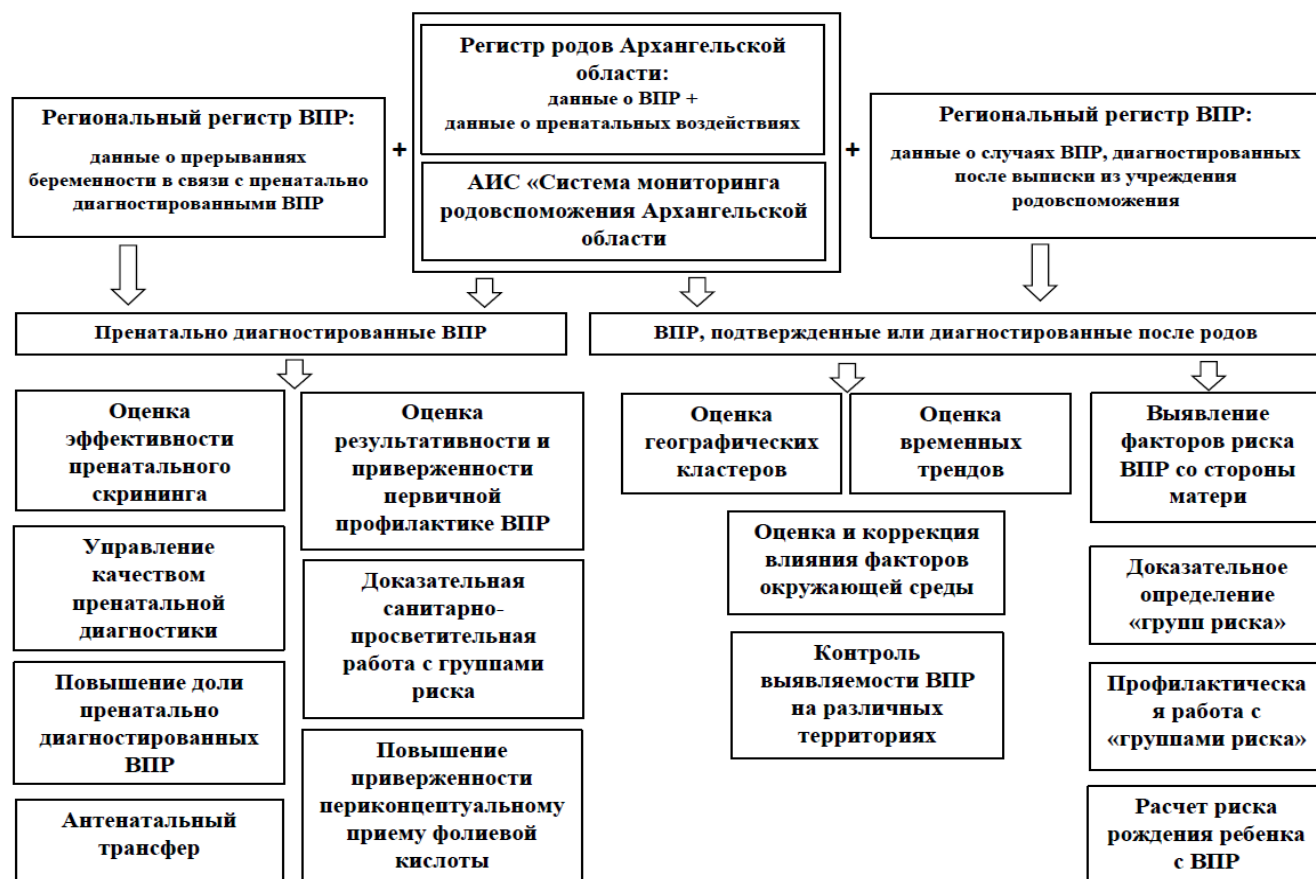


Рисунок 3. Комплекс организационных мероприятий по совершенствованию профилактики врожденных пороков с использованием данных регистра родов

Показано, что использование усовершенствованной модели мониторинга ВПР и включение получаемых с помощью нее результатов в модель популяционной профилактики ВПР позволит сделать профилактику более направленной.

ВЫВОДЫ

1. Популяционный регистр родов позволяет проводить более полную оценку общей распространенности врожденных пороков развития, и полученный с его помощью показатель распространенности данной патологии при рождении соответствует критериям качества регистрации, разработанным международной регистровой системой EUROCAT. Общая распространенность врожденных пороков развития, рассчитанная при помощи регистра родов, составила 38,4 на 1000 родившихся с учетом малых аномалий развития и 29,4 на 1000 родившихся после их исключения, что значительно больше данных существующей системы мониторинга. Оцененные при помощи регистра родов временные тренды и географическая

вариабельность распространенности врожденных аномалий свидетельствуют о различной выявляемости пороков развития, особенно малых аномалий развития, нежели об истинных изменениях распространенности во времени и пространстве.

2. При сравнительном анализе качества регистрации врожденных пороков установлено, что общая распространенность врожденных пороков развития при рождении в существующей системе мониторинга занижена в 1,8 раза по сравнению с региональным регистром родов из-за неполного учета аномалий, не входящих в список обязательных для регистрации; значимая недооценка показателя распространенности при рождении установлена для врожденных аномалий органов кровообращения ($p < 0,0001$), органов дыхания ($p < 0,034$), аномалий половых органов ($p < 0,0001$), мочевыделительной системы ($p < 0,0001$), аномалий и деформаций костно-мышечной системы ($p < 0,0001$), группы других аномалий ($p < 0,0001$). Общая распространенность ВПР в Архангельской области, рассчитанная при комбинации данных регистра родов и существующей системы мониторинга, составила 34,9 на 1000 рождений и прерываний беременности в связи с диагностированием врожденных пороков (95% ДИ: 33,4–36,4), вклад прерываний беременностей в общую распространенность при этом составил 15,8%.

3. Доказано, что факторы образа жизни, наличие хронической экстрагенитальной патологии и акушерский анамнез матери влияют на риск развития врожденных пороков. Так, наличие признаков употребления алкоголя было ассоциировано с повышенным в 16,67 раза (95%ДИ: 1,77-157,32) риском развития врожденных пороков органов дыхания, а курение - с повышенным в 1,33 раза (95%ДИ: 1,05-1,67) риском развития пороков органов кровообращения. Возраст матери 30 лет и более лет повышал риск хромосомных нарушений в 2,39 раза (95%ДИ: 1,36-4,19). Наличие эпилепсии у матери повысило риск развития всех групп врожденных пороков у новорожденного в 1,93 раза (95%ДИ: 1,07-3,48), а гипертонической болезни - в 1,37 раза (95%ДИ: 1,04-1,79); сахарный диабет повышал риск развития врожденных аномалий нервной системы в 2,82 раза (95%ДИ: 1,21-6,59) и хромосомных нарушений - в 3,21 раза (95%ДИ: 1,16-8,91). Мертворождения в анамнезе были ассоциированы с повышенным в 3,13 раза (95%ДИ: 1,01-10,04) риском развития врожденных пороков

нервной системы. Путем расчета популяционной атрибутивной фракции, установлено, что коррекция указанных управляемых факторов риска позволит снизить общую распространённость на 1,8%, а распространённость отдельных групп врожденных аномалий - на 4,1% - 5,8%.

4. Оценка результативности пренатального скрининга с помощью регистра родов показала, что 44,8% всех врожденных пороков развития, выявленных при рождении, были диагностированы пренатально, чувствительность метода варьировала от 100% для гастрошизиса и редукционных пороков конечностей до 2% для аномалий половых органов. При этом элиминация плодов с тяжелыми, несовместимыми с жизнью врожденными аномалиями, привела к снижению показателя перинатальной смертности на 33% за весь период наблюдения.

5. При оценке результативности периконцептуального приема фолиевой кислоты с помощью регистра родов установлено, что данная профилактическая мера снижала риск возникновения врожденных пороков развития у плода на 16%, но при этом только 1,3% женщин до беременности и 55,8% во время беременности следовали рекомендациям по использованию препаратов фолиевой кислоты. Первородящие замужние женщины, с высшим образованием, в возрасте 30 и более лет чаще принимали препараты фолиевой кислоты как до, так и во время беременности. Путем расчета популяционной атрибутивной фракции, установлено, что при достижении 100% охвата данной профилактической мерой, прогнозируется снижение распространенности врожденных пороков развития в регионе на 7,9%.

6. Комплекс организационных мероприятий, основанный на интеграции регистра родов в создаваемый цифровой контур здравоохранения, включая комбинацию ресурсов автоматизированной системы мониторинга родовспоможения, регионального регистра родов и существующей системы мониторинга врожденных пороков, позволяет своевременно проводить коррекцию управляемых факторов риска, рассчитывать индивидуальный риск рождения ребенка с врожденными аномалиями с учетом данных о перинатальных воздействиях, определять результативность мер профилактики врожденных пороков развития.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. На федеральном уровне необходимо внести изменения в приказ МЗ РФ от 23.05.97 N 162 "О создании федеральной системы эпидемиологического мониторинга врожденных и наследственных заболеваний и пороков у детей" в части включения региональных регистров родов в систему перинатального мониторинга в качестве источника данных о случаях ВПР и факторах риска.

2. На уровне субъекта федерации ключевыми организационными мероприятиями по совершенствованию профилактики и эпидемиологического мониторинга ВПР следует считать:

- внедрение системы доказательной профилактики ВПР, основанной на данных регистра родов, и разработка на ее основе методических рекомендаций по прегравидарной подготовке и профилактике ВПР;

- совершенствование регистрации ВПР существующей системой с заполнением «Извещения на ребенка с врожденным пороком развития» (№ 025-11/у-98) с целью наиболее полной регистрации ВПР;

- ведение регистра родов с дополнением регистра родов случаями ВПР, установленными после выписки из учреждения родовспоможения путем комбинации данных между базами регионального регистра ВПР и регистра родов;

- интеграция регистра родов в создаваемую автоматизированную информационную систему мониторинга родовспоможения на уровне субъекта РФ с обязательной регистрацией всех случаев прерывания беременности в случае пренатально диагностированных ВПР с заполнением соответствующих полей карты регистра родов;

- использование данных регистра родов в части оценки мероприятий пренатального скрининга в оценке эффективности акушерско-гинекологической службы.

- учитывая низкую приверженность женщин периконцептуальному приему фолиевой кислоты, представляется возможным рассмотреть вопрос о обязательном обогащении ряда продуктов (мука, хлебобулочные изделия) фолиевой кислотой.

3. На уровне медицинских организаций, отвечающих за мониторинг ВПР, целесообразным является:

- проведение обучающих семинаров с сотрудниками, отвечающими за сбор и регистрацию данных регистра родов и регионального регистра ВПР с целью унификации кодировки диагнозов согласно МКБ-10 и имеющимся международным рекомендациям. Для повышения качества регистрации диагнозов ВПР в регистре родов необходим сбор данных о полном диагнозе, а не только код по МКБ-10;

- регулярный контроль качества сбора информации (как выкопировки из первичной медицинской документации, так и внесения в электронную базу данных), как по случаям диагностированных ВПР, так и данных о перинатальных воздействиях.

4. Медицинским организациям, участвующим в оказании медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология», следует:

- учитывать указанные в работе факторы риска при оценке вероятности рождения ребенка с ВПР, в том числе при анализе результатов пренатального скрининга;

- для повышения приверженности периконцептуальному приему препаратов фолиевой кислоты разработать и внедрить систему прегравидарной подготовки;

- разработать комплекс санитарно-просветительских мероприятий по первичной профилактике ВПР для женщин, входящих в группу с низкой приверженностью приему препаратов фолиевой кислоты.

Публикации в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией

1. **Постоев, В.А.** Оценка распространенности и структуры врожденных пороков развития в Архангельской области в 2012-2014 гг по данным регистра родов Архангельской области / **В.А. Постоев**, Л.И. Меньшикова, А.А. Усынина, А.М. Гржибовский, Й.О. Одланд // Якутский медицинский журнал. - 2018. - № 1 (61). - С. 54-57 (0,4 п.л., авт. – 0,2 п.л.)

2. **Постоев, В.А.** Результативность пренатального скрининга беременных в Архангельской области на основе регионального регистра родов / **В.А. Постоев**, Л.И. Меньшикова, А.А. Усынина, А.М. Гржибовский // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2020. - №1. – С.299-312. (0,5 п.л., авт. – 0,3 п.л.).

Статьи в рецензируемых научных изданиях, входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования Scopus и Web of Science

3. **Постоев, В.А.** Популяционные медицинские регистры родов как инструмент мониторинга распространенности врожденных пороков развития и изучения их факторов риска / **В.А. Постоев**, А.М. Гржибовский, Й.О. Одланд // Экология человека. - 2017. - № 1. - С. 52-62 (1,0 п.л., авт. – 0,8 п.л.)

4. **Postoev, V.A.** Epidemiology of Cardiovascular Malformations among Newborns in Monchegorsk (North-West Russia): a register-based study / **V.A. Postoev**, L.V. Talykova, A. Vaktskjold // Journal of Public Health Research. 2014 - N. 3 - 270. (0,5 п.л., авт. – 0,3 п.л.)

5. **Postoev, V.A.** Prevalence of birth defects in an Arctic Russian setting from 1973 to 2011: a register-based study / **V.A. Postoev**, E. Nieboer, A. M. Grjibovski, J.Ø. Odland // Reproductive health. – 2015. -N. 12 -3. (0,7 п.л., авт. – 0,5 п.л.)

6. **Postoev, V.A.** Changes in detection of birth defects and perinatal mortality after introduction of prenatal screening in the Kola Peninsula (North-West Russia): combination of two birth registries / **V.A. Postoev**, А.М. Grjibovski, E. Nieboer, J.Ø. Odland // BMC: Pregnancy and Childbirth. – 2015. - N.15 – 308 (0,7 п.л., авт. – 0,4 п.л.)

7. **Postoev, V.A.** Congenital anomalies of the kidney and the urinary tract: a Murmansk County Birth Registry study / **V.A. Postoev**, А.М. Grjibovski, А.А. Kovalenko, Е.Е. Anda, E. Nieboer, J.Ø. Odland // Birth Defects Research. Part A: Clinical and Molecular Teratology - 2016 - N.3 – 106 (3) – P.185-193 (0,8 п.л., авт.-0,5)

8. Usynina, А.А. Adverse Pregnancy Outcomes among Adolescents in Northwest Russia: A Population Registry-Based Study / А.А. Usynina, **V.A. Postoev**, J.O. Odland, А.М. Grjibovski // International Journal of Environmental Research and Public Health. – 2018. – N.3. - 15(2) (1,2 п.л., авт. – 0,2 п.л.).

Основные работы, опубликованные в других изданиях

9. **Постоев, В.А.** Организация эпидемиологического мониторинга и эпидемиология врожденных пороков развития в российской федерации и в мире (обзор литературы) / **В.А. Постоев**, Л.И. Меньшикова // Общественное здоровье и здравоохранение: преемственность науки и практики Сборник научных трудов, посвященный 85-летию АГМИ – АГМА – СГМУ. Архангельск, 2017. - С.104-114 (1,0 п.л., авт – 0,8 п.л.).

10. **Постоев, В.А.** Использование регистра родов для изучения распространенности врожденных пороков развития / **В.А. Постоев**, Л.И. Меньшикова // Первичная медико-санитарная помощь: история, состояние, перспективы; тезисы докл. конф. с межд. участием (Минск, 12.10.2017 г.). – Минск, 2017. – с. 263-266 (0,2 п.л., авт. – 0,1).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ДИ – доверительный интервал
- ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
- ВПП – врожденные пороки развития
- МКБ-10 – Международная классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10 пересмотр
- МАР – малые аномалии развития
- ОШ – отношение шансов
- EUROCAT – European Surveillance of Congenital Anomalies- Европейская сеть по мониторингу врожденных аномалий