

ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РАЗВИТИЯ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ ПОСЛЕ ПРЕДЫДУЩИХ ВНУТРИУТРОБНЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ ПЛОДА

Мамед-заде Г.Т.

Научно-исследовательский институт Акушерства и гинекологии, Баку, Азербайджан.

Несмотря на огромное бремя врожденных пороков развития (ВПР) недостаточно исследований, характеризующих развитие ВПР плода у женщин с отягощенным акушерским анамнезом. *Цель* - выявление и изучение факторов, связанных с ВПР плода среди женщин с внутриутробным пороком развития в анамнезе. *Материал и методы.* Под наблюдением находились 665 женщин, у которых родились дети с ВПР. Рассмотрены переменные: возраст, регион, роды, число беременностей, количество аборт, выкидышей, аномалий развития плода, антенатальная гибель плода, уровень метилтетрагидрофолат-редуктазы (МНТР), альфа-фетопропротеина (АФП), хорионический гонадотропин человека (ХГЧ), неконъюгированный эстриол (НЭ) и частота встречаемости антигенов HLA-II класса. Чувствительность и специфичность оценена с помощью ROC-анализа. *Результаты.* Фактор внутриутробный порок развития в анамнезе отмечался у 450 (67,7%) пациентов. По величине OR высокий риск ВПР плода связан с ранним гестационным периодом (OR=191,02, 95% ДИ:11,82-3085,9, p<0,05), наличием различных вариантов аллелей HLA (OR=11,69, 95% ДИ: 2,73-50,01, p<0,05), аллеля DQA1 (OR=6,78, 95% ДИ: 2,72-16,92, p<0,05), фактором преждевременных родов (OR=4,04, 95% ДИ: 2,69-5,07, p<0,05). ROC-кривая беременности и внутриутробного порока развития, составила 0,613 и 1,000 соответственно. Выявляется статистически значимая связь между формированием ВПР и переменными: роды, гестационный период, внутриутробный порок развития, привычный выкидыш, антенатальная смертность, фактор антенатальной смертности, полиморфизм МНТР, аллели HLA. *Заключение.* На основании проведенного исследования выявлены вероятные детерминанты, влияющие на развитие ВП. Созданная логистическая модель имела высокую чувствительность и специфичность, что позволяет предложить ее к применению в клинической практике.

Ключевые слова: врожденные пороки развития, внутриутробный порок развития, отягощенный акушерский анамнез, факторы, статистический анализ, логистическая модель.

Врожденные пороки развития (ВПР) занимают приоритетное место в глобальной повестке охраны здоровья детей. В настоящее время создана Глобальная база данных Modell врожденных заболеваний (MG Db), путем объединения общих биологических принципов и имеющихся данных наблюдений с демографическими данными [1,2]. Согласно оценкам, с ВПР рождается каждый 33-й ребенок, т.е. ежегодно с инвалидностью, обусловленной врожденными пороками, рождается 3,2 миллиона детей. Ежегодно от 3 до 6% детей во всем мире рождаются с врожденной аномалией [3]. В Азербайджане имеет место тенденция к росту числа детей с аномалиями развития. По данным азербайджанских исследова-

телей доминируют сочетанные пороки, пороки сердечно-сосудистой системы, пороки ЦНС [4-7].

Пороки развития плода можно определить, как структурные или функциональные аномалии, которые возникают во время внутриутробной жизни и могут быть идентифицированы пренатально, при рождении или в более позднем возрасте.

Причины возникновения ВПР разнообразны. Примерно 50% всех врожденных пороков развития не могут быть связаны с какой-либо конкретной причиной. Отягощенный акушерский анамнез подразумевает предыдущий неблагоприятный исход для плода с точки зрения двух или более последовательных самопроизвольных абор-

ртов, внутриутробной смерти плода, задержки внутриутробного развития, мертворождения, ранней неонатальной смерти и врожденных аномалий [8].

В литературе представлены результаты нескольких исследований, в которых оценены детерминанты при беременности с высоким риском. Отмечено, что факторы риска колебались в зависимости от этнических групп [9,10].

Позднее выражение симптомов, наличие ВПР, сложных для диагностики и отсутствие снижения частоты врожденных аномалий определяют поиск новых путей выявления факторов риска ВПР. Эффективность диагностических тестов позволяет оценить логистическая регрессия и ROC-анализ [8,9]. С их помощью можно подобрать оптимальные пороги диагностических показателей, оценить чувствительность и специфичность модели.

Анализ литературных данных показал, что несмотря на огромное бремя ВПР, исчерпывающих данных об этих состояниях недостаточно и крайне недостаточно исследований, характеризующих развитие ВПР плода у женщин с отягощенным акушерским анамнезом.

Цель исследования состоит в выявлении и изучении факторов, связанных с врожденными пороками развития плода среди женщин с внутриутробным пороком развития в анамнезе.

Материал и методы. Основу исследования составили результаты анализа собранной информации по случаям ВПР в различных родильных домах г.Баку и республики. Под наблюдением находились 665 женщин, у которых родились дети с ВПР. Исследования проводились в соответствии с Хельсинкской декларацией и у всех обследуемых было получено письменное согласие.

Рассмотрены следующие переменные: возраст, город/регион, роды, число беременностей, количество аборт, случаев

неразвивающейся беременности, выкидышей, аномалий развития плода, антенатальная гибель плода, уровень метилентетрагидрофолат-редуктазы (МНТР), альфа-фетопротеина (АФП), хорионический гонадотропин человека (ХГ Ч), неконъюгированный эстриол (НЭ) и частота встречаемости антигенов HLA-II класса.

Перед расчетом статистической значимости по критерию χ^2 и непараметрическому критерию Краскела-Уоллиса между исследованными показателями у обследованных женщин мы придерживались следующей нулевой гипотезы: отсутствие какой-либо связи между переменными и развитием ВПР и альтернативной гипотезы – имеется связь между переменными и формированием ВПР.

Статистическая обработка материала выполнена в системе STATISTICA программы «MicrosoftExcel». При обработке данных использован метод однофакторного дисперсионного анализа ANOVA. Для сравнения независимых групп применяли критерий Краскела – Уоллиса (Kruskal-Wallis H-test) или непараметрический дисперсионный анализ. Специфичность, чувствительность, положительная и отрицательная прогностическая ценность были рассчитаны с помощью анализа номинальных переменных: критерий хи-квадрат Пирсона, точный критерий Фишера, отношение шансов (OR), относительный риск. Чувствительность и специфичность оценена с помощью ROC-анализа. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Из 665 обследованных женщин фактор внутриутробный порок развития в анамнезе отмечался у 450 пациентов. Результаты исследования влияния изученных факторов на прогнозирование возникновения ВПР в группе с внутриутробным пороком развития в анамнезе приведены в табл.1.

Таблица 1.

Вероятность риска ВПР в зависимости от исследованных факторов у женщин с внутриутробным пороком развития в анамнезе.

Показатели		фактор внутриутробный порок развития в анамнезе				P χ^2
		Есть		Нет		
		Абс.	%	Абс.	%	
Место проживания	Баку	300	66,7	144	67,0	0,937
	Регион	150	33,3	71	33,0	
Роды	преждеврем.	252	56,0	180	83,7	0,000
	Срочные	198	44,0	35	16,3	
Фактор внутриутробный порок развития	Нет	450	100,0	0	0,0	
	Есть	0	0,0	215	100,0	
Выкидыш фактор	Нет	256	56,9	122	56,7	0,972
	Есть	194	43,1	93	43,3	
Аntenat. смертн. фактор	Нет	350	77,8	182	84,7	0,038
	Есть	100	22,2	33	15,3	
Фактор ВПР	Нет	400	88,9	195	90,7	0,477
	Есть	50	11,1	20	9,3	
MHTR	CC	135	62,2	58	49,6	0,015
	CT	73	33,6	46	39,3	
	TT	9	4,1	13	11,1	
DRB1	Нет	103	61,3	18	41,9	0,021
	Есть	65	38,7	25	58,1	
DQA1	Нет	88	52,4	6	14,0	0,000
	Есть	80	47,6	37	86,0	
DQB1	Нет	108	64,3	20	46,5	0,033
	Есть	60	35,7	23	53,5	
HLA	Нет	61	36,3	2	4,7	0,000
	1 HLA	39	23,2	6	14,0	
	2 HLA	38	22,6	26	60,5	
	3 HLA	30	17,9	9	20,9	
HLA (сумма любого варианта)	Нет	61	36,3	2	4,7	0,000
	Есть	107	63,7	41	95,3	

Дискриминантный анализ показал, что риск развития ВПР у женщин с внутриутробным пороком развития возможен в 95,3% случаев сочетания аллелей HLA (P χ^2 =0,000), в 86,0% случаев носительства DQ A1 (P χ^2 =0,000), в 83,70% случаев (P χ^2 =0,000) при преждевременных родах, в 53,5% носительства DQB1 (P χ^2 =0,033) в 49,6% носительства генотипа CC MHTR (P χ^2 = 0,015), в 58,1% носительстве аллелей DRB1 (P χ^2 =0,021).

Расчет величины OR позволил выявить, что у женщин с внутриутробным пороком

развития в анамнезе высокий риск ВПР плода, возможно, связан с беременностью (OR=191,02, 95% ДИ:11,82-3085,9, p<0,05), наличием различных вариантов аллелей HLA (OR=11,69, 95% ДИ: 2,73-50,01, p<0,05), аллеля DQA1 (OR=6,78, 95% ДИ: 2,72-16,92, p<0,05), фактором преждевременных родов (OR=4,04, 95% ДИ: 2,69-5,07, p<0,05).

Результаты изучения влияния обследованных факторов на прогнозирование возникновения ВПР с внутриутробным пороком развития в анамнезе приведены в табл.

Таблица 2.

Влияние факторов на прогнозирование ВПР в группе с внутриутробным пороком развития в анамнезе (по данным дисперсионного анализа – ANOVA).

Маркеры	R	N	F, %	Степень влияния фактора на прогнозирование (EIF%)	Нижний предел	Верхний предел	P	Значимость
Фактор Роды	2	665	57,459	7,98	7,44	8,51	0,000	***
Беременность	2	667	108,830	14,06	13,57	14,56	0,000	***
Фактор выкидыша	2	665	0,001	0,00	0,00	0,58	0,972	
Фактор Антенатальная смертность	2	665	4,339	0,65	0,07	1,23	0,038	*
Фактор ВПР	2	665	0,505	0,08	0,00	0,66	0,478	
MHTR	2	334	5,100	1,51	0,37	2,66	0,025	*
DRB1	2	211	5,521	2,57	0,76	4,39	0,020	*
DQA1	2	211	25,151	10,74	9,08	12,40	0,000	***
DQB1	2	211	4,691	2,20	0,38	4,01	0,031	*
HLA суммарный.	2	211	19,213	8,42	6,72	10,12	0,000	***

Примечание: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$

По данным дисперсионного анализа, максимальное значение прогностической значимости имели такие факторы как беременность - 14,06% ($p < 0,001$), частота DQA1 - 10,74% ($p < 0,001$), суммарный HLA - 8,42% ($p < 0,001$) и роды 7,98% ($p < 0,001$).

По данным проведенного ROC-анализа, позитивных случаев было 215, негативных – 450.

На рис.1 изображены ROC-кривые исследованных переменных у женщин с внутриутробным пороком развития в анамнезе.

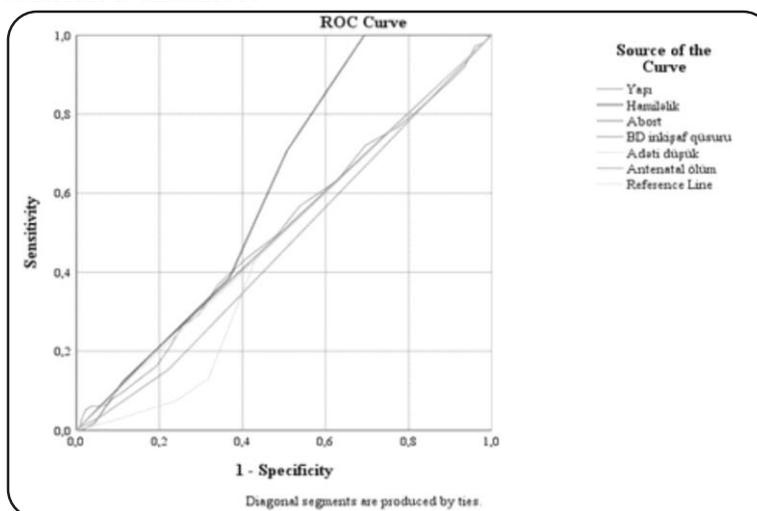


Рис.1. ROC-кривая параметров возраст, беременность, аборт, внутриутробный порок развития, привычный выкидыш, антенатальная смертность для женщин с внутриутробным пороком развития в анамнезе

Как видно, наибольшая площадь отмечалась под ROC-кривой, представляющей фактор беременности и внутриутробного порока развития.

Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи внутриутробного порока развития и переменных: возраст, беременность, аборт, внутриутробный порок развития, привычный выкидыш и антенатальная смертность, представлена в табл. 3.

Таблица 3.

Площади под кривой (AUC)

Переменные	площадь	Станд. Ошибка	Асимптотич. знач.	асимптотический 95% доверительный интервал	
				Нижний Предел	Верхний предел
Возраст	0,504	0,024	0,870	0,457	0,551
Беременность	0,613	0,021	0,000	0,571	0,655
Аборт	0,504	0,024	0,859	0,457	0,551
Внутриутробный порок развития	1,000	0,000	0,000	1,000	1,000
Привычный выкидыш	0,456	0,023	0,065	0,411	0,500
Аntenатальная смертность	0,465	0,023	0,144	0,419	0,511

Из приведенных в табл. 3 показателей следует, что площадь под ROC кривой, отображающей фактор беременности и внутриутробный порок развития, составила 0,613 и 1,000, асимптотическая значимость которых составила 0,000.

В табл.4 представлены количественные показатели у обследованных женщин с внутриутробным пороком развития в анамнезе при различных факторах. Из 665 женщин фактор беременности, аборта, внутриутробный порок развития, привычный выкидыш и антенатальная смертность отмечались у 70 пациентов, высокое содержание в крови АФП, ХГЧ и НЭ определялось у 21 пациентов из 120 обследованных.

Таблица 4.

Частота внутриутробного порока развития у обследованных пациентов

Показатели		N	M	± m	Станд. ошибка	95% ДИ		Миним. знач.	Максим. знач.
						Нижний предел	Верхний предел		
Возраст	нет	595	28,1	5,6	0,2	27,8	28,5	16,0	46,0
	есть	70	27,9	6,1	0,7	26,4	29,3	16,0	46,0
	Всего	665	28,0	5,7	0,2	27,6	28,5	16,0	46,0
Беременность	нет	595	2,92	1,44	0,06	2,80	3,04	1,0	5,0
	есть	70	3,19	1,33	0,16	2,87	3,50	1,0	5,0
	всего	665	2,95	1,43	0,06	2,84	3,06	1,0	5,0
Аборт	нет	595	0,15	0,56	0,02	0,10	0,19	0,0	5,0
	есть	70	0,57	1,19	0,14	0,29	0,85	0,0	5,0
	всего	665	0,19	0,67	0,03	0,14	0,24	0,0	5,0
Внутриутробный порок развития	нет	595	0,47	0,83	0,03	0,40	0,54	0,0	5,0
	есть	70	0,43	0,88	0,10	0,22	0,64	0,0	5,0
	всего	665	0,47	0,83	0,03	0,40	0,53	0,0	5,0
Привычный выкидыш	нет	595	1,02	1,43	0,06	0,90	1,13	0,0	5,0
	есть	70	0,54	0,81	0,10	0,35	0,74	0,0	3,0
	всего	665	0,97	1,38	0,05	0,86	1,07	0,0	5,0
Аntenатальная.	нет	595	0,27	0,63	0,03	0,22	0,32	0,0	5,0
	есть	70	0,26	0,53	0,06	0,13	0,38	0,0	2,0

Смертность	всего	665	0,27	0,62	0,02	0,22	0,32	0,0	5,0
АФП	нет	99	83,4	35,4	3,6	76,3	90,5	32,7	190,4
	Есть	21	109,2	39,7	8,7	91,1	127,2	52,8	196,2
	всего	120	87,9	37,3	3,4	81,2	94,7	32,7	196,2
ХГЧ	Нет	99	58,1	17,8	1,8	54,5	61,6	12,3	93,6
	есть	21	67,5	11,3	2,5	62,3	72,7	46,0	88,4
	всего	120	59,7	17,2	1,6	56,6	62,8	12,3	93,6
НЭ	нет	99	8,02	3,38	0,34	7,34	8,69	2,6	21,1
	есть	21	10,00	3,30	0,72	8,50	11,50	4,8	15,0
	всего	120	8,37	3,43	0,31	7,74	8,99	2,6	21,1

В табл.5 представлены величины чувствительности и специфичности для переменных беременность и выкидыш у женщин с внутриутробным пороком развития в анамнезе.

Таблица 5.

Показатели чувствительности и специфичности для переменных беременность и выкидыш в группе с внутриутробным пороком развития в анамнезе

Беременность				Выкидыш			
	Чувствительность	Специфичность	Чувствит+ специфичн.		Чувствительность	Специфичность	Чувствит+ специфичн.
0	1	1	1	-1	1	1	1
1,5	1	0,693	1,307	0,5	0,433	0,431	1,002
2,5	0,707	0,507	1,2	1,5	0,13	0,318	0,812
3,5	0,386	0,369	1,017	2,5	0,074	0,24	0,834
4,5	0,219	0,207	1,012	3,5	0,023	0,087	0,936
6	0	0	1	4,5	0,009	0,036	0,973
				6	0	0	1

В табл.6. представлены значения переменных, полученных различными статистическими тестами.

Таблица 6.

Результаты статистического анализа переменных у женщин с внутриутробным пороком развития в анамнезе

Переменные	Манн-Уитни (U)	Вилкоксон W	Z	Асимптотич.знач. (sig)
Возраст	47994,500	149469,500	- 0,164	0,869
Место проживания	48225,000	71445,000	- 0,079	0,937
Роды	34965,000	58185,000	- 7,003	0,000
Беременность	37450,500	138925,500	- 4,814	0,000
Аборт	47962,500	149437,500	- 0,319	0,750
Внутриутробный порок развития	0,000	101475,500	- 25,367	0,000
Привычный выкидыш	44100,500	67320,500	- 2,051	0,040
Фактор выкидыш	48305,000	14978,000	- 0,035	0,972

Аntenатальная смертность	44991,000	68211,000	- 2,098	0,036
Факторантенатальная смертность	45050,000	68270,000	- 2,071	0,038
ВПП	47423,500	70643,500	- 0,771	0,441
ВПП фактор	47500,000	70720,000	- 0,710	0,477
MHTR	10822,500	34475,500	- 2,548	0,011
DRB1	2909,500	17105,500	- 2,296	0,022
DQA1	2224,000	16420,000	- 4,513	0,000
DQB1	2970,000	17166,000	- 2,124	0,034
HLA	2209,000	16405,000	- 4,074	0,000
HLA суммарн.	2468,500	16664,500	- 4,038	0,000
АФП	1651,500	3796,500	- 0,716	0,474
ХГЧ	1610,500	3150,500	- 0,932	0,351
НЭ	1699,500	3239,500	- 0,464	0,643

Из приведенных в табл. 6 показателей следует, что у женщин с внутриутробным пороком развития в анамнезе выявляется статистически значимая связь между риском формирования ВПП и следующими переменными: роды, гестационный период, внутриутробный порок развития, привычный выкидыш, антенатальная смертность, фактор антенатальной смертности, полиморфизм MHTR, аллели HLA: DRB1, DQA1, аллели HLA в различных вариантах.

Обсуждение. В настоящем исследовании мы оценили факторы, влияющие на развитие ВПП у женщин с внутриутробным пороком развития плода в анамнезе. Нужно отметить, что существует множество причин формирования пороков внутриутробного развития плода и в большинстве случаев они обусловлены генетическими повреждениями, которые могут быть как приобретенными, так и врожденными [11]. Из обследованных 665 женщин с отягощенным анамнезом, общая частота пациентов с внутриутробным пороком развития плода в анамнезе, по нашим данным, составила

67,7%. Мы изучили 14 переменных для использования в прогностической модели: возраст, место проживания, роды, гестационный период, аборт, внутриутробный порок развития, привычный выкидыш, антенатальная смертность, фактор антенатальной смертности, полиморфизм MHTR, аллели HLA, уровни АФП, ХГЧ, НЭ.

Возможные детерминанты ВПП у этого контингента женщин мы отнесли к акушерским, которые включают: беременность, роды, привычный выкидыш, антенатальная смертность; и показатели: полиморфизм MHTR, варианты аллелей HLA. Полученные результаты продемонстрировали связь между этими переменными и ВПП, что аналогично результатам других исследований [12-14].

Статистический анализ выявил относительно высокую величину ORгестационного периода, преждевременных родов. Проведенное исследование показало, что по результатам дисперсионного анализа гестационный период (14,06%, $p < 0,001$), причем в ранние сроки, роды (7,98%, $p <$

0,001), частота аллелей HLA в сумме (8,42 %, $p < 0,001$) и аллеля DQA1 (10,74%, $p < 0,001$) были существенно связанными детерминантами ВПР у женщин с внутриутробным пороком развития плода в анамнезе в Азербайджане.

Мы использовали модель логистической регрессии. Следует отметить, что модели логистической регрессии отражают взаимосвязь между двоичной или многокомпонентной зависимой переменной и серией независимых переменных, которые могут быть категориальными, непрерывными или дихотомическими. Такие модели предсказывают вероятности классов от линейной модели до сложной. Полагают, что логистические модели могут приводить только к прогнозируемой вероятности наступления определенного результата или нахождения в определенном состоянии, а не к бинарной классификации [15]. Логистическая регрессия дает только вероятность предсказания с дихотомической переменной, значения которой выводятся из оцененных логистических вероятностей [16, 17].

Логистическая модель данного исследования показала, что вероятность формирования ВПР среди женщин с внутриутробным пороком развития в анамнезе высокая (ROC-кривая – 1,000), а также в ранние сроки гестации (ROC-кривая - 0,613).

Таким образом, по созданным регрессионным моделям риска развития ВПР плода для женщин с внутриутробным пороком развития в анамнезе в Азербайджане определены вероятные степени влияния следующих факторов на развитие ВПР: ранний гестационный период, преждевременные роды, аллель DQA1, HLA суммарный (8,42 %, $p < 0,001$).

Заключение. На основании проведенного исследования выявлены вероятные детерминанты, влияющие на развития ВПР у женщин с внутриутробным пороком развития плода в анамнезе. Созданная логистическая модель имела высокую чувствительность и специфичность, что позволяет предложить ее к применению в клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Moorthie, S., Blencowe, H., Darlison, M.W., Lawn J., Mastroiacovo P., Morris J.K., Modell B., Congenital Disorders Expert Group. An overview of concepts and approaches used in estimating the burden of congenital disorders globally. *J Community Genet.* 2018;9:347–362 DOI 10. 1007/s12687-017-0335-3
2. Moorthie, S., Blencowe, H., Darlison, M.W., Lawn J., Morris J.K., Modell B. et al. Estimating the birth prevalence and pregnancy outcomes of congenital malformations worldwide. *J Community Genet.* 2018;9:387–396. <https://doi.org/10.1007/s12687-018-0384-2>
3. ВОЗ. Информационный бюллетень. Февраль 2019. Здоровье детей. Выпуск 97, №2, с.73-168. Электронный научный журнал, 2019. 65 (1).
4. Ибрагимов М.С. Частота встречаемости аномалий развития у новорожденных в Нахичеванской Автономной Республике Азербайджана. *Фундаментальные исследования.* 2010; 3:44-47.
5. Мамед-заде Г.Т. Врожденные пороки сердца в Азербайджане. Особенности соматического и социального анамнезов матерей. *Акушерство и гинекология.* 2012;5:79-82.
6. Гаджиева, Н.А. Наследственные синдромы, ассоциированные с врожденными пороками сердца, в Азербайджане. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2018;1:78-80. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-1-78-80
7. Сеидбекова Ф.О. Врожденные пороки развития мочеполовой системы у новорожденных в Баку. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2014;59(2):78-79.
8. Tang X., Hobbs C.A., Cleves M.A., Erickson S.W., MacLeod S.L., Malik S. National Birth Defects Prevention Study. Genetic variation affects congenital heart defect susceptibility in offspring exposed to maternal tobacco use. *Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol.* 2015;103:834–842.

9. Hafez S.K., Dorgham L.Sh., Suheir A.M. Profile of High Risk Pregnancy among Saudi Women in Taif-KSA. World. J MedSci. 2014;11:90–7. DOI: 10.5829/idosi.wjms.2014.11.1.83319
10. Sunitha T., Prasoon K.R., Kumari T.M., Srinadh B., Deepika M.L.N., Aruna R., Jyothy A. Risk factors for congenital anomalies in high risk pregnant women: A large study from South India. Egypt. J Med. Hum Genet. 2017. 18(10):79-85. DOI: 10.1016/j.ejmhg.2016.04.001
11. Вафин А.Ю., Игнашина Е.Г. Ранняя диагностика врожденной патологии как значимый резерв снижения заболеваемости и смертности населения (опыт Республики Татарстан). Вестник современной клинической медицины. 2016; 9 (2): 104-109. DOI: 10.20969/VSKM.2016.9(2).104-109
12. Бегимбекова Л.М., Алиева Э.Н., Сулейменова Ж.У., Тастанбекова Ш.А., Байкубекова А. У. Оптимизация пренатальной диагностики врожденных пороков развития плода и вопросы прогнозирования. Вестник Казахского Национального медицинского университета. 2015; 2:6-8.
13. Lawn J.E., Blencowe H., Waiswa P., Amouzou A., Mathers C., Hogan D. et al. Stillbirths: rates, risk factors, and acceleration towards 2030. Lancet.2016;387:587-603 DOI: 10.1016 / S0140-6736 (15) 00837-5.
14. Moussa A.A.A., Ibraheem F.A-S.M., Zalat T.M. Placenta Previa and Risk of Congenital Malformations among Singleton Births. AIMJ. 2020;1(1): 183-178. DOI: 10.21608/AIMJ. 2020.22284.1066
15. Cooper JN, Wei L, Fernandez SA, Minneci PC, Deans KJ. Pre-operative prediction of surgical morbidity in children: comparison of five statistical models. Computers in Biology and Medicine. 2015; 57:54–65. doi: 10.1016/j.combiomed.2014.11.009
16. Luo Y., Li Z., Guo H., Cao H., Song C., Guo X., Zhang Y. Predicting congenital heart defects: A comparison of three data mining methods // PLoS One. 2017; 12(5): e0177811. DOI: 10.1371 / journal.pone.0177811
17. Liang Y., Li X., Hu X., Wen B., Wang L., Wang C. A predictive model of offspring congenital heart disease based on maternal risk factors during pregnancy: a hospital based case-control study in Nanchong City. Int J Med Sci. 2020; 17(18):3091-3097. DOI:10.7150/ijms.48046

XÜLASƏ

Dölün əvvəlki bətdaxili inkişaf qüsurlarından sonra anadangəlmə qüsurların proqnostik inkişaf faktorları

Məmmədzadə G.T.

Elmi-Tədqiqat Mamalıq və Ginekologiya İnstitutu, Bakı, Azərbaycan.

Açar sözlər: *anadangəlmə inkişaf qüsurları, bətdaxili inkişaf qüsuru, ağırlaşmış mamalıq anamnezi, statistik analiz, loqistik model*

Anadangəlmə inkişaf qüsurların rastgəlmə tezliyinin yüksək olmasına baxmayaraq, ağırlaşmış mamalıq anamnezinə malik analarda dölün anadangəlmə qüsurlarının inkişafını xarakterizə edən kifayət qədər araşdırmalar aparılmamışdır.

İşin məqsədi anamnezdə dölün bətdaxili inkişaf qüsuru olan analarda faktorları müəyyənləşdirmək və araşdırmaqdır.

Material və metodlar. Tədqiqata anadangəlmə qüsurlu uşaqları doğulan 665 qadın daxil edilmişdir. Göstərilən faktorlar nəzərə alınmışdır: yaş, bölgə, doğuş, hamiləliyin sayı, abortun sayı, düşük, dölün inkişaf anomaliyaları, dölün antenatal ölümü, metilenetetrahydrofolatreduktazın (MHTR) səviyyəsi, alfa-fetoprotein (AFP), insane xorionik gonadotropin (hCG) və HLA-II sinif antigenlərin tezliyi. Nəticələr. Anamnezdə bətdaxili inkişaf qüsuru 450 (67,7%) xəstədə müşahidə edilmişdir. OR dəyərində görə, dölün anadangəlmə qüsuru riski erkən hestasiya dövrü (OR=191,02, 95% CI: 11,82-3085,9, p <0,05), HLA allellərinin müxtəlif variantlarının olması (OR = 11,69), 95% CI: 2,73-50,01, p <0,05), DQA1 allel (OR = 6,78, 95% CI: 2,72-16,92, p <0,05), erkən doğuş faktoru (OR=4,04, 95% CI:2,69-5,07, p<0,05) ilə əlaqəlidir. Hamiləliyin və bətdaxili inkişaf qüsurunun

ROC əyrisi müvafiq olaraq 0,613 və 1,000 olmuşdur. Anadangəlmə inkişaf qüsuru və və göstəricilərin əmələ gəlməsi arasında statistik baxımdan əhəmiyyətli əlaqə aşkar edilmişdir: doğuş, hamiləlik dövrü, uşaqlıqdaxili inkişaf qüsuru, təkrarlanan abort, antenatal ölüm, antenatal ölüm faktoru, MHTR polimorfizmi, HLA allelləri.

Yekun. Aparılan tədqiqata əsasən, anadangəlmə qüsurların inkişafına təsir göstərən ehtimal olunan determinantlar müəyyən edilmişdir. Təklif edilən loqistik model yüksək həssaslığa və spesifikliyə malik olaraq, klinik praktikada istifadə edilə bilər.

SUMMARY

Prognostic factors for the development of congenital malformations after previous intrauterine fetal malformations

Mamed-zade G.T.

Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Baku, Azerbaijan

Keywords: *congenital malformations, intrauterine malformation, aggravated obstetric history, statistical analysis, logistic model*

Despite the huge burden of congenital malformations (CM), there are not enough studies characterizing the development of congenital malformations of the fetus in women with a burdened obstetric history. The aim is to identify and study the factors associated with fetal CM among women with a history of intrauterine malformation. Material and methods. The study included 665 women who had children with congenital malformations. Variables were considered: age, region, childbirth, number of pregnancies, number of abortions, miscarriages, fetal malformations, antenatal fetal death, methylenetetrahydrofolate reductase (MHTR) levels, alpha-fetoprotein (AFP), human chorionic gonadotropin (hCG), unconjugated NE) and the frequency of HLA-II class antigens. Results. A history of intrauterine malformation was observed in 450 (67.7%) patients. According to the OR value, the high risk of fetal CM is associated with the early gestational period (OR = 191.02, 95% CI: 11.82-3085.9, $p < 0.05$), the presence of various variants of HLA alleles (OR = 11.69, 95% CI: 2.73-50.01, $p < 0.05$), DQA1 allele (OR = 6.78, 95% CI: 2.72-16.92, $p < 0.05$), preterm birth factor (OR = 4.04, 95% CI: 2.69-5.07, $p < 0.05$). The ROC curve of pregnancy and intrauterine malformation was 0.613 and 1.000, respectively. There is a statistically significant relationship between the formation of CM and variables: childbirth, gestational period, intrauterine malformation, recurrent miscarriage, antenatal mortality, antenatal mortality factor, MHTR polymorphism, HLA alleles.

Conclusion. Based on the study, the probable determinants influencing the development of CM were identified. The created logistic model had a high sensitivity and specificity, which makes it possible to offer it for use in clinical practice.

Məmməd zadə Gulnara Tucar qızı

Elmi-Tədqiqat Mamalıq və Ginekologiya İnstitutu

E-mail: gulnaramz@gmail.com

Redaksiyaya daxil olub: 07.05.2021

Çapa tövsiyə olunub: 16.05.2021

Rəyçi: t.ü.f.d., dos. Smirnova E.Y.