

Е.Н. Байбарина, З.Х. Сорокина, Е.А. Коган

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова, Москва, Российская Федерация

Анализ факторов, определяющих различия перинатальных потерь при врожденных аномалиях развития в регионах Российской Федерации (по данным государственной и ведомственной статистики)

Контактная информация:

Сорокина Зимфира Халиулловна, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отдела медико-социальных исследований ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова»

Адрес: 117997, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4, тел.: (495) 438-69-48, e-mail: z_sorokina@oparina4.ru

Статья поступила: 21.06.2012 г., принята к печати: 05.10.2012 г.

Представлены результаты сравнительного анализа структуры медико-биологических факторов, влияющих на показатели перинатальных потерь при врожденных аномалиях развития в регионах Российской Федерации в 2010 г. Приведена объективная сравнительная характеристика качества управления акушерско-гинекологической и неонатологической медицинской помощью на разных ее этапах и уровнях.

Ключевые слова: врожденные аномалии развития, мальформации, перинатальная смертность, качество акушерской медицинской помощи.

(Вопросы современной педиатрии. 2012; 11 (5): 7–11)

ВВЕДЕНИЕ

Успех государственных программ и законодательных инициатив, направленных на повышение качества медицинской помощи, зависит от наличия необходимой информации, которая обеспечивается достоверной статистикой, получаемой из всех медицинских учреждений. Точность регистрации рождения и причин смерти в перинатальном периоде имеет значение не только для получения корректных статистических данных о движении населения, но также и для полноценного обеспечения всех юридических, социальных и медицинских прав и гарантий детей и их семей.

Обоснованием для исследования качества акушерско-гинекологической и неонатологической медицинской помощи, а также сравнительного анализа доступности и результативности мер, направленных на профилактику перинатальных потерь (ПП), является наличие неоптимального (в сравнении со странами Европейского союза) уровня перинатальной смертности (ПС) и заболеваемости новорожденных. Сохраняется региональная дифференциация интегрированного показателя ПС и его составляющих. Кроме того, наблюдаются значительные

различия в структуре состояний, определяющих причины ПП при врожденных аномалиях развития (ВАР). Для клиницистов нет сомнения и в том, что существуют проблемы корректности регистрации, усложняющие анализ причин нарушений пренатального онтогенеза.

Цель исследования: произвести сравнительную оценку частоты факторов риска ВАР, которые остаются одной из основных причин ПП, а также дать объективную характеристику их региональной дифференциации (по статистическим данным на 2010 г.).

Источниками информации являлись:

- федеральное государственное статистическое наблюдение, форма № 32 «Сведения о медицинской помощи беременным, роженицам и родильницам»;
- статистическая форма Росстата А-05 «Сведения о числе умерших детей в возрасте 0–6 дней и мертворожденных по полу, причинам смерти».

Показатель ПС в Российской Федерации (РФ) в 2010 г. составил 7,37%. ВАР занимают 3-е место среди причин ПС в нашей стране, их доля составляет 10% (на первом месте гипоксия, 56,2%; на 2-м — дыхательные нарушения, 15%).

E.N. Baibarina, Z.H. Sorokina, E.A. Kogan

V.I. Kulakov Scientific Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russian Federation

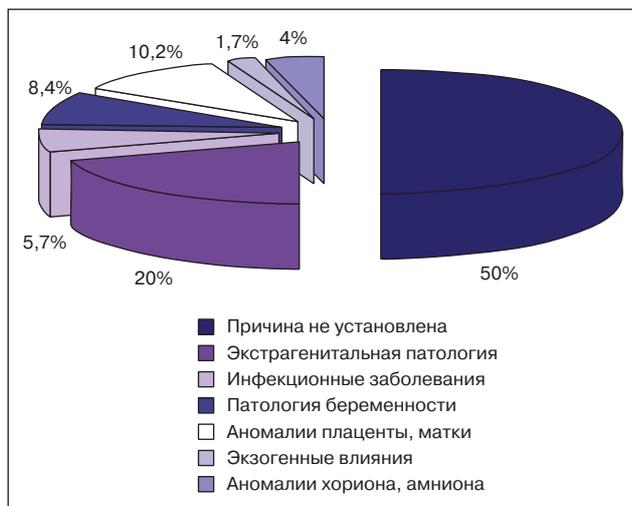
The analysis of factors determining the differences of perinatal losses due to congenital malformations in the regions of the Russian Federation (according to the state and departmental statistics)

The article contains the results of comparative analysis of the structure of medico-biological factors affecting characteristics of perinatal losses due to congenital malformations in the regions of the Russian Federation in 2010. The authors represent the objective comparative analysis of the management of obstetric, gynecological and neonatal medical healthcare quality at different levels and stages.

Key words: congenital malformations, malformations, perinatal mortality, obstetrics medical healthcare quality.

(Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2012; 11 (5): 7–11)

Рис. Заболевания или состояния матери, последа, патология беременности и родов, обусловившие перинатальные потери при врожденных аномалиях развития, 2010 г.



На рис. представлена структура заболеваний или состояний матери, последа, патологии беременности и родов, обусловившие ПП от ВАР в субъектах РФ в 2010 г.

ВАР стали основной причиной 1492 случаев ПС, составивших в совокупности 0,71%. При преждевременно завершившейся беременности (при весе новорожденного ≥ 1000 г) ПС от ВАР регистрировалась в 10 раз чаще, чем при доношенной беременности (4,2 и 0,4%, соответственно). Кроме того, из 17 188 медицинских аборт, произведенных с 22-й по 27-ю нед, в 3601 случае (21%) прерывание беременности было индуцировано по причине ВАР, что больше, чем с 12-й по 21-ю нед беременности, когда было произведено 3203 аборта в связи с антенатально выявленными аномалиями развития (их доля составила 47% всех прерываний беременности по медицинским показаниям).

Врожденные аномалии — дефекты пренатального онтогенеза, которые обнаруживают до и при рождении плода. Часть из них (пороки сердца, почечные аномалии) могут не иметь клинических проявлений в течение достаточно долгого периода времени. Термин «врожденный» обозначает «рожденный с», но он не подразумевает и не исключает генетическую основу врожденного дефекта. По усредненным данным мировой статистики, частота рождения детей с аномалиями развития составляет приблизительно 1:33 [1]. ВАР — наиболее частая причина младенческой смертности, оказывающая, кроме того, влияние на уровень заболеваемости и летальности в последующие годы.

Принято считать, что до 20% оплодотворенных яйцеклеток являются аномальными и гибнут еще на стадии зиготы, бластогенеза или имплантации (в первый критический период развития зародыша человека). Часть дефектов совместимы только с ранним периодом эмбрионального развития и приводят к самопроизвольному аборту (панорганодисплазия, изолированные пороки). Менее тяжелые нарушения допускают длительное внутриматочное выживание, но приводят к мертворождению (поверхностная имплантация вызывает образование гипоплазированной плаценты и гибель плода). И, наконец, существуют дефекты, при которых, несмотря на имеющиеся отклонения, возможны роды живым ребенком. В известном смысле аномалии развития, регистрируемые у живорожденных детей, представляют собой незначительные отклонения в онтогенезе, часто совместимые с жизнью [2, 3].

По данным ряда исследователей, до 90% всех внутриутробных потерь, в т.ч. мертворождений, обусловлены ВАР,

а в структуре неонатальной смертности на врожденную патологию приходится свыше 30% [4–6]. Проблема профилактики, диагностики и коррекции ВАР имеет как медицинское, так и социально-экономическое значение. В структуре причин детской инвалидности и смертности данная патология занимает 2-е место после дыхательных расстройств, а младенческая заболеваемость по причине ВАР достигает 34%. Среди всего населения Земли грубые врожденные дефекты наблюдаются в 2–3% случаев [4, 6, 7].

Несмотря на значительные достижения в диагностике пороков развития и генетически-обусловленной патологии плода, выявляемость структурных пороков (методами ультразвукового исследования, компьютерной томографии) не превышает 50–70%. При биохимическом скрининге, назначаемом в I и II триместре беременности, точность диагностики ВАР также не превышает 70% [3, 6, 8]. Инвазивные процедуры, подобные амниоцентезу и биопсии плацентарной ткани, значительно повышая качество диагностики, имеют ряд противопоказаний, не позволяющих радикально снизить риск рождения плода с аномалиями развития [4, 5, 8]. Выделяют ряд терминов, используемых для описания различных видов нарушений морфогенеза: мальформации, дизрупции, деформации, секвенции и синдромы мальформаций [2, 3].

Мальформации представляют собой первичные ошибки морфогенеза, в основе которых лежит изначально порочное развитие. Они возникают в результате многофакторного воздействия, а не моногенной мутации или хромосомной аберрации. Могут затрагивать как одну систему организма, например при пороках сердца, так и формировать множественные дефекты, вовлекая в патологический процесс различные ткани и органы.

Дизрупции характеризуются вторичной деструкцией органа или части тела, изначально сформировавшихся правильно, которые происходят под воздействием экзогенного вмешательства в нормальный онтогенез. Причинами, способствующими возникновению дизрупций, служат внешнеэкологические факторы. Вирусные и паразитарные инфекции, лекарственные препараты и ионизирующее излучение, влияющие на организм беременной, а также сахарный диабет и ряд других эндокринопатий могут вызывать ВАР плода, которые патогенетически являются дизрупциями. Кроме того, дизрупции могут возникать вследствие повреждающего воздействия патологически сформированных амниотических оболочек, нарушающих развитие различных частей эмбриона (примордиальная амниотическая полость — первая внезародышевая структура, различимая в бластоцисте уже на 7–8-е сут, а образование плодных оболочек происходит к 6-й нед гестации).

Деформации, как и дизрупции, представляя собой вторичные аномалии развития, не связанные с эндогенной патологией морфогенеза, не являются наследуемыми и могут не развиваться при последующих беременностях. В их формировании основную роль играют внешние воздействия. Деформации диагностируют у 2% новорожденных [5, 6]. Считают, что в основе их патогенеза лежит локальная или общая компрессия растущего плода за счет биомеханических повреждений, в итоге приводящая к структурным аномалиям. Наиболее частый фактор, обуславливающий деформации, — различные внутриматочные патологии. Необходимо подчеркнуть, что выраженность эмбрио- и/или фетопатии во многом определяется степенью морфофункционального состояния последа с 8-й по 12-ю нед гестации (деформации часто находят при спонтанных абортах у условно здоровых женщин, при этом морфологи обнаруживают нарушения структур желточного мешочка, пороки выделительной системы) [2, 7]. К плацентарным и плодовым состояниям

относят нарушения плацентации, приводящие к гипоплазии плода, маловодие, а также опухоли плаценты, многоплодную беременность, неправильное предлежание плода. Примеры деформации: недоразвитие грудной клетки плода и, как следствие, гипоплазия легкого; дефекты передней брюшной стенки; дивертикул Меккеля; патологическое формирование конечностей. Аномалии провизорных органов могут не иметь танатогенетического значения в эмбриональном периоде, а проявляться в фетальном либо при рождении ребенка [2, 4, 8].

Секвенции — множественные пороки развития, развивающиеся как следствие вторичных нарушений на фоне локального дефекта процесса морфогенеза. Иницирующим фактором могут служить как мальформации, так и деформации или дизрупции. Примером секвенции может послужить олигогидрамнион, возникающий в результате не связанных между собой патологических состояний матери, плаценты и плода. Причинами олигогидрамниона может быть сочетание хронического истечения околоплодных вод при патологии амниотических оболочек, маточно-плацентарной недостаточности, возникающей при тяжелой преэклампсии и гипертензии у беременной, агенезии почек плода (моча плода является основной составляющей амниотической жидкости). Отличается характерным фенотипом новорожденного. Нарушается развитие грудной клетки, и возникает тяжелая гипоплазия легких, что ставит под вопрос выживание плода. Характеризуется высоким процентом (80–90%) мертворождения. К диагностическим признакам относят узелки в амнионе (*amnion nodosum*) [3].

Синдром мальформации определяет совокупность нескольких дефектов, которые невозможно объяснить с точки зрения локальной ошибки морфогенеза. Подобные синдромы наиболее часто вызваны этиологическим агентом, который поражает несколько видов тканей в процессе внутриутробного развития (например, при специфической хромосомной aberrации — синдром Дауна, анеуплоидия). Несмотря на то, что к настоящему времени известно довольно много о молекулярных основах ВАР, в большинстве случаев точная этиология их возникновения остается неизвестной [5, 6].

Известные причины ВАР могут быть сгруппированы в 3 категории: генетические (хромосомные или геномные мутации — причина пороков в 1/5 случаев), внешнеэкологические и многофакторные [4, 8].

По официальным отчетным данным, ПП по причине ВАР в регионах РФ наиболее высоки по Центральному

(1,03‰) и Дальневосточному (0,8‰) федеральным округам. Минимальные показатели ПС при ВАР — в субъектах Северо-Кавказского (0,45‰) и Уральского (0,47‰) федеральных округов (табл.).

Среди этиологических факторов ПС при ВАР на 1-м месте (в 49,5% случаев) нередко упоминается «**причина со стороны матери не установлена**». Это не противоречит результатам зарубежных исследователей, где данный показатель колеблется от 1/2 до 3/4 всех случаев [3, 5]. Однако при сравнении сведений, представленных в статистических отчетных формах, доля этой причины в разных регионах РФ существенно варьирует. Так, по Северо-Кавказскому федеральному округу «неустановленная причина» регистрировалась лишь в 9,5%, а по Дальневосточному федеральному округу — в 20% случаев, что также значительно ниже среднего значения. Это свидетельствует о наличии резервов снижения ПС от аномалий, возникающих вследствие причин, лучше идентифицируемых, а следовательно, потенциально управляемых (например, экстрагенитальной патологии, инфекционных и паразитарных заболеваний матери). Подобная дифференциация статистических показателей требует повышения уровня контроля качества заполнения отчетных форм.

На 2-м месте в структуре причин ВАР, определивших потери в перинатальном периоде, находятся «**болезни, не связанные с беременностью**». К этим патологическим состояниям относят заболевания, требующие медикаментозной коррекции; расстройства питания у матери; эндокринопатии, а также травмы и операции (всего 19,8%). Наиболее часто (в 36,4% случаев) подобные факторы риска регистрировали в Сибирском федеральном округе, что свидетельствует не только о наличии современных диагностических технологий, но также о низкой результативности профилактических мер в период прегравидарной подготовки. Это отражает качество управления акушерско-гинекологической медицинской помощью в регионе. Особого внимания заслуживает проблема сахарного диабета. Сахарный диабет — распространенное заболевание. Однако, несмотря на современные возможности мониторинга содержания глюкозы в сыворотке крови беременной, частота серьезных мальформаций у детей, чьи матери страдают сахарным диабетом, колеблется от 6 до 10%. Материнская гипергликемия индуцирует гиперинсулинемию плода, приводящую к возникновению диабетической эмбриофетопатии, основными признаками которой (помимо макросомии

Таблица. Состояния, ставшие причинами перинатальных потерь при врожденных аномалиях развития в регионах Российской Федерации в 2010 г.

Показатели	РФ	ЦФО	СЗФО	ЮФО	СКФО	ПФО	УФО	СФО	ДВФО
Показатель ПС при ВАР, ‰	0,71	1,03	0,65	0,80	0,45	0,68	0,47	0,56	0,78
Причина не установлена, %	50	67,6	39,6	51,6	9,5	44,4	72,9	33,8	20,0
Экстрагенитальная патология, %	20	10,3	28,7	21,1	20,1	26,7	2,5	36,42	19,95
Инфекционные и паразитарные заболевания матери, %	5,2	5,5	2,8	5,24	27	1,9	1,3	4,0	6,16
Патология беременности (многоплодие), %	8,4	5,5	5	2,5	24,3	8,66	5,6	3,2	46,2
Патология/аномалии плаценты, пуповины, матки, %	10,2	7,5	12,1	13,6	10,8	9,09	10	16,2	9,2
Аномалии хориона и амниона, %	4,0	2,6	5,8	5,25	3,66	4,7	2,53	4,0	1,5
Вредные влияния, передающиеся через плаценту, %	1,2	1,0	0,92	0,75	1,38	0,44	5	2	–

Примечание. ПС — перинатальная смертность, ВАР — врожденные аномалии развития, РФ — Российская Федерация, ЦФО — Центральный федеральный округ, СЗФО — Северо-Западный федеральный округ, ЮФО — Южный федеральный округ, СКФО — Северо-Кавказский федеральный округ, ПФО — Приволжский федеральный округ, УФО — Уральский федеральный округ, СФО — Сибирский федеральный округ, ДВФО — Дальневосточный федеральный округ.

и органомегалии плода), наиболее значимыми в танатогенезе, считают пороки сердца, дефекты нервной трубки, другие аномалии центральной нервной системы [3, 7].

«Патология/аномалии плаценты, пуповины и матки» — состояния, приводящие к возникновению дизрупций и деформаций плода, т.е. ненаследуемых пороков развития, — были причиной ПС от ВАР в 10,2% случаев без выраженной региональной дифференциации. Из материнских факторов риска имеют значение аномалии развития матки, амниотические перетяжки, маленькая матка, лейомиомы. К плацентарным факторам относят неправильное формирование и предлежание плаценты [2, 5, 7].

«Патология беременности, включающая многоплодие» составила 8,4% в структуре причин врожденных аномалий, обусловивших ПП. К факторам риска относят маловодие, многоплодную беременность, аномальное предлежание плода, олигогидрамнион (примерами могут послужить секвенция Поттера, проявляющиеся нарушениями развития грудной клетки и гипоплазией легких в них, дефектами передней брюшной стенки, аномалиями рук, ног и классическим фенотипом с уплощенными чертами лица) [3, 8]. Отмечено, что при монохориальном, моноамниотическом многоплодии частота ВАР (преимущественно пороков сердца) составляет до 10%. Большинство врожденных пороков, являясь курабельными, требуют индивидуального планирования родоразрешения и своевременного хирургического лечения [5, 6]. Наиболее часто, в 46,2% случаев, патология беременности при ВАР фиксировалась в Дальневосточном федеральном округе. Эти данные указывают на возможность снижения ПС как за счет повышения контроля соблюдения стандартов пренатальной диагностики и ранней элиминации плода, имеющего несовместимые с жизнью аномалии, так и посредством своевременной организации мер по хирургической коррекции курабельных пороков. Реализация данных резервов требует обеспечения рациональной централизации медицинской помощи в регионе.

«Инфекционные и паразитарные заболевания беременных», среди которых важно диагностировать инфекции, вызванные вирусом краснухи, цитомегаловирусом, токсоплазмой, вирусом ветряной оспы, а также врожденным сифилисом, составили 5,2% в структуре причин ПП при ВАР. Обращает на себя внимание тот факт, что по Северо-Кавказскому федеральному округу инфекционные и паразитарные заболевания беременных наблюдались в 27% случаев ПС от ВАР (что более чем в 5 раз превысило средний показатель). Для оценки танатогенного риска имеет значение срок беременности, при котором происходит повреждение, т.н. терминационный период воздействия, поскольку формирование пороков или элиминация зародыша чаще всего продолжают в последующие периоды развития. При различных вирусных и паразитарных инфекциях критически важным является срок гестации, на котором происходит инфицирование материнского организма. В случаях с вирусом краснухи наибольший риск представляет зародышевый период (до 15 сут после оплодотворения), а также первые 15 нед беременности, т.е. период плацентации. При этом максимальное танатогенное влияние характерно для первых 8 нед после оплодотворения. Частота возникновения пороков снижается с 50 до 20, а далее до 7% при инфицировании в I, II и III триместре, соответственно. Для токсоплазмоза и врожденного сифилиса наибольшую опасность представляет заражение до наступления беременности (гамеопатии) и в период раннего морфогенеза (имплантации, происходящей с 7-х сут). Внутриматочное инфицирование цитомегаловирусом, обычно протекающее бессимптомно, — частая причина инфекционного поражения, обуславливающего ВАР. Период наибольшего

риска для этого заболевания — II триместр беременности. Благодаря тому, что органогенез в значительной степени завершается к концу I триместра беременности, ВАР, вызванные цитомегаловирусной инфекцией, диагностируют значительно реже, чем при краснухе. Однако дефекты (фетопатии), вызванные вирусом в уже сформированных органах, часто весьма тяжелы и выражаются главным образом в виде нарушений их структуры и функций. Большое значение имеет вовлечение в инфекционный процесс центральной нервной системы: наиболее опасны микроцефалия, слепота, голопрозэнцефалия. Не менее опасны гепатиты и поражения суставов.

Действенным путем снижения ПС при ВАР, обусловленных вирусными и паразитарными заболеваниями матери, следует считать не только законодательное принятие современных «Порядков оказания акушерско-гинекологической помощи» при подготовке к беременности и на ранних сроках беременности, но и объективную критическую оценку их практической реализации. Необходимо акцентировать важность профилактического направления современного акушерства и гинекологии, предусматривающего контроль результативности мероприятий по диагностике и коррекции инфекционной патологии у девушек и женщин репродуктивного возраста во всех регионах РФ.

«Вредные воздействия, передающиеся через плаценту» в структуре факторов риска ПС от ВАР регистрировали в 1,2% случаев. Тератогенный эффект оказывают высокие дозы ионизирующего излучения, ряд лекарственных препаратов и химических веществ [3, 4]. Однако у детей с весом ≥ 1000 г ВАР, вызванные этими агентами, отмечают менее чем в 1% случаев [5, 6]. В список факторов риска включены антагонисты фолата, варфарин, андрогенные гормоны, алкоголь, антиконвульсанты. В Уральском федеральном округе доля данной причины превышала среднероссийскую в 4 раза (что, возможно, является свидетельством экологического неблагополучия, не позволяющим, однако, исключить медикаментозную полипрагмазию во время беременности, а также повреждающее влияние алкоголя и иных токсинов). Важность вклада окружающей среды в многофакторную проблему ВАР подчеркнута сокращением числа дефектов нервной трубки плода (анэнцефалии, энцефалоцеле, спинномозговых грыж и др.), обусловленных гипергомоцистеинемией беременных, у женщин, принимавших фолиевую кислоту с I триместра беременности [6, 9].

«Аномалии хориона и амниона» в качестве этиологического фактора, устанавливаемого при смертельных исходах у плодов с ВАР, в среднем по РФ отмечают в 4% случаев. Сведения из Дальневосточного федерального округа, где эта патология регистрировалась в 3 раза реже (в 1,5% случаев) по сравнению с остальными округами, должны привлекать внимание к оценке доступности и качеству антенатальной диагностики, а также к корректности статистической регистрации.

Что касается отмечаемых в официальных отчетных формах **«аномалий/осложнений родовой деятельности»**, которые статистически регистрируют в качестве причин ПС при рождении плода с ВАР, то их не следует относить к основным причинам ПС при врожденных аномалиях. Не являясь причиной врожденных дефектов, они могут сопутствовать им и отягощать течение перинатального периода. Аномалии развития плода часто сопровождаются диспропорцией родовой деятельности [7]. То же касается и **«патологии родов, включающей оперативные роды»**. Данный метод щадящего родоразрешения чаще показан при потенциально курабельных пороках. Подобную «патологию родов» также не следует относить к основным причинам ПП плодов с ВАР, а лишь к фоновым состояниям.

С позиции методологии сравнительного анализа обоснован комплексный подход к оценке деятельности по снижению ПС от ВАР за счет реализации Приказов Минздравсоцразвития РФ №№ 808н и 409н «Об утверждении порядков оказания акушерско-гинекологической и неонатологической медицинской помощи», а также Национального проекта «Здоровье», проводимого с 2006 г. Аналитические данные о современном состоянии проблемы ПП, полученные при изучении частоты и структуры факторов риска ПС при ВАР в регионах с разными медико-технологическими, социальными и экономическими условиями, могут способствовать оптимизации мер антенатальной профилактики на разных этапах и уровнях службы охраны здоровья материнства и детства.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время особое внимание следует уделить проблемам управления качеством медицинской помощи

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Яковлева Т.В., Баранов А.А. Государственная политика в области охраны здоровья детей: проблемы и задачи. *Вопросы современной педиатрии*. 2009; 2: 3–7.
2. Милованов А.П., Ивановская Т.Е., Каск Л.Н., Миронова О.С. Актуальные проблемы ante- и перинатальной патологии. *Вестник РАМН*. 1991; 5: 3–7.
3. Abbas K., Fausto M. Robbins Basic Pathology. 8th Ed. Philadelphia: Saunders Elsevier. 2008. P. 257–278.
4. American College of Obstetrics and Gynecology Committee on Practice Bulletins. Screening for fetal chromosomal abnormalities. *Obstet. Gynecol.* 2007; 109: 217–227.
5. Chervenak F.A., McCullough L.B. Ethical issues in perinatal genetics. *Semin. Fetal Neonat. Med.* 2011; 16: 70–73.
6. Merliadi V., Gonzales R. Reducing neonatal mortality is possible. *Neonatology*. 2011; 99: 250–257.
7. Кулаков В.И., Орджоникидзе Н.В. и др. Беременность и роды при аномалиях развития. Информационное письмо. М. 2008. 32 с.
8. Horbar J.D., Soll R.F., Edwards W.H. The Vermont Oxford Network: a community of Practice. *Clin. Perinatol.* 2010; 37: 29–47.
9. The Supplementation with Multiple Micronutrients Intervention Trial (SUMMIT) Steady Group. Effect of maternal multiple micronutrients supplementation on fetal loss and infant death. A double-blind cluster-randomized trial. *Lancet*. 2008; 371: 215–227.