

Оценка факторов риска у беременных женщин и прогнозирование развития врожденных пороков плода

Фатима Сейдалиевна Джаманкулова^{1*}, Макен Субанович Мусуралиев²,
Александр Анатольевич Сорокин³

¹Национальный Центр Охраны Материнства и Детства, г. Бишкек, Республика Кыргызстан;

²Кыргызская государственная медицинская академия, г. Бишкек, Республика Кыргызстан;

³Кыргызско-Российский Славянский Университет, Институт Горной Физиологии НАН КР,
г. Бишкек, Республика Кыргызстан

Реферат

Цель. Оценить значимость различных факторов риска матери для разработки прогностической модели по профилактике врожденных пороков развития (ВПР) плода.

Методы. Проведено проспективное исследование, включающее комплексное клиничко-лабораторное и функциональное обследование 629 беременных женщин с ВПР плода и 206 беременных женщин без патологии развития плода со сравнительной оценкой медико-социальных факторов риска развития ВПР. Для построения прогностической модели профилактики ВПР использовался метод логистической регрессии.

Результаты. Согласно проведенному статическому анализу значимыми медико-социальными факторами риска развития ВПР являются: ОРВИ с лихорадкой на раннем сроке гестации (OR=20,0, 95 % CI: 2,756–145,7), отсутствие профилактики фолиевой кислотой (OR=15,16, 95 % CI: 7,35–31,31), многоводие (OR=14,2, 95 % CI: 4,453–45,18), маловодие (OR=3,258, 95 % CI: 1,382–7,679), преэклампсия (OR=3,51, 95 % CI: 1,11–8,96) и анемия у матери, (OR=4,75, 95 % CI: 2,51–8,99). В итоге нами получена прогностическая модель, имеющая чувствительность, равную 0,924, специфичность 0,655 и показатель D-Зоммера — 0,629. R-квадрат Нэйджелкерка полученной модели составил 0,552 (умеренный). Это означает, что модель объясняет 55,2 % вариации зависимой переменной.

Вывод. Проведенное исследование позволило выделить предикторы, формирующие развития ВПР, а разработанная прогностическая модель для определения вероятности возникновения ВПР плода в раннем антенатальном периоде характеризуется высокой чувствительностью и может быть предложена к использованию на этапе наблюдения беременной в амбулаторных условиях.

Ключевые слова: врожденный порок развития, плод, медико-социальные факторы, логистическая регрессия, прогнозирование.

Для цитирования: Джаманкулова Ф.С., Мусуралиев М.С., Сорокин А.А. Оценка факторов риска у беременных женщин и прогнозирование развития врожденных пороков плода. *Казанский мед. ж.* 2018; 99 (5): 748–753. DOI: 10.17816/KMJ2018-748.

Estimation of the risk factors in pregnant women and prediction of congenital fetal anomalies

F.S. Dzhamankulova¹, M.S. Musuraliev², A.A. Sorokin³

¹National Centre for the Protection of Motherhood and Childhood, Bishkek, Kyrgyz Republic;

²Kyrgyz State Medical Academy, Bishkek, Kyrgyz Republic;

³Kyrgyz-Russian Slavic University, the Institute of Mountain Physiology NAS KR, Bishkek, Kyrgyz Republic

Abstract

Aim. To estimate the value of different maternal risk factors to develop a prognostic model for prevention of fetal congenital anomalies.

Methods. A prospective complex clinical and laboratory and functional examination of 629 pregnant women with fetal congenital anomalies and 206 pregnant women without fetal pathology was conducted with a comparative assessment of the medical and social risk factors for congenital defects. To build a predictive model for prevention of congenital anomalies, the logistic regression method was used.

Results. According to static analysis, significant medical and social risk factors for congenital anomalies are acute respiratory viral infection with fever in early gestational age (OR=20.0, 95 % CI: 2.756–145.7), the absence of prophylactic folic acid (OR=15.16, 95 % CI: 7.35–31.31), polyhydramnion (OR=14.2, 95 % CI: 4.453–45.18), oligohydramnion (OR=3.258, 95 % CI: 1.382–7.679), preeclampsia (OR=3.51, 95 % CI: 1.11–8.96) and maternal anemia (OR=4.75, 95 % CI: 2.51–8.99). As a result, we received the predictive model with high sensitivity equal to 0.924, specificity 0.655 and Sommers' D 0.629. Nagelkerke's R square of the model was 0.552 (moderate). This means that the model explains 55.2 % variation of the dependent variable.

Conclusion. The conducted study allowed identifying the predictors affecting the development of congenital fetal anomalies, and the developed predictive model for determining the probability of congenital fetal anomalies in the early antenatal period is characterized by high sensitivity and can be suggested for the use during the monitoring phase of the pregnant woman in the outpatient setting.

Keywords: congenital anomaly, fetus, medico-social factors, logistic regression, prediction.

For citation: Dzhambankulova F.S., Musuraliev M.S., Sorokin A.A. Estimation of the risk factors in pregnant women and prediction of congenital fetal anomalies. *Kazan medical journal*. 2018; 99 (5): 748–753. DOI: 10.17816/KMJ2018-748.

ВВЕДЕНИЕ

Врожденные пороки развития (ВПР) плода стабильно занимают одно из ведущих мест в структуре причин перинатальной и младенческой смертности [1, 2]. В Кыргызской Республике проблема рождения детей с врожденными и наследственными заболеваниями особенно актуальна, так как этот регион характеризуется относительно высоким уровнем рождаемости и младенческой смертности. В структуре последней более половины составляют перинатальные потери, а наследственные заболевания и ВПР занимают второе место. По официальным статистическим данным Кыргызской Республики за последние 10 лет (2007–2016 гг.) наблюдается рост рождения детей с ВПР с 15,0 до 19,2 на 1 000 живорожденных [3]. Учитывая высокий процент неблагоприятных исходов при ВПР, а также тот факт, что длительное и сложное лечение, необходимая медико-педагогическая коррекция дефектов и заболеваний требуют значительных экономических затрат, очевидно, что основные усилия должны быть направлены на предупреждение рождения детей с ВПР [4–6]. Согласно результатам исследования, основанного на мониторинге случаев врожденных пороков развития в Венгрии, внедрение профилактических программ позволяет предотвратить до 50 % пороков развития [7].

Данные литературы, посвященные факторам риска ВПР, представленные в работах отечественных исследователей, нередко являются противоречивыми и не до конца изученными. В одних исследованиях приоритет в формировании ВПР отводится внутриутробным

инфекциям и экологическому неблагополучию [8–12]. Другими авторами главными факторами выделяются воздействие химических веществ и производственных вредностей родителей в период зачатия и вынашивания беременности [13]. Среди факторов, вызывающих ВПР плода, доказана роль целого ряда генетических, инфекционных, средовых и поведенческих факторов [14–16]. В настоящее время принята мультифакториальная модель наследования ВПР [17, 18].

На сегодняшний день прогнозирование ВПР плода и развитие программ профилактической направленности крайне актуальны, так как прогнозирование развития врожденных пороков у плода с учетом значимости повреждающих факторов позволит снизить рождение детей с данной патологией, что повлияет на уровень младенческой заболеваемости и смертности. Проводятся исследования, посвященные разработке прогностических моделей, позволяющих рассчитать риск наличия ВПР плода на разных этапах беременности в зависимости от имеющихся неблагоприятных факторов [19]. Выявление различных факторов риска и определение их значимости в развитии врожденных пороков плода является важным аспектом профилактики. Таким образом, существуют разноречивые мнения о причинах и факторах развития заболевания. В Республике Кыргызстан, где наблюдается рост частоты этой патологии, разработка эффективных методов профилактики возникновения вполне обоснована.

Целью настоящего исследования явилась оценка значимости различных факторов риска матери для разработки прогностической модели по профилактике ВПР плода.

МАТЕРИАЛ И МЕТОД
ИССЛЕДОВАНИЯ

Для исследования были сформированы 2 группы беременных женщин: основная группа (ОГ) и контрольная группа (КГ). Основную группу составили 629 женщин, у которых ВПР у плода диагностированы пренатально УЗИ и подтверждены после рождения ребенка. В контрольную группу включены 206 женщин, у которых беременность закончилась рождением детей без патологического отклонения в развитии. Критериями включения в основную группу послужили: информированное согласие исследуемых; возраст от 18 и выше 35 лет; беременные женщины с пренатально диагностированными пороками развития плода; абортусы, живорожденные и мертворожденные с врожденными пороками развития и наследственными заболеваниями; наличие ультразвуковых исследований, биохимических маркеров, ПЦР анализов на УГИ, ИФА анализов на TORCH инфекции, исследований на антропогенную нагрузку. Критериями отбора в контрольную группу явились: информированное согласие исследуемых; возраст от 18 и выше 35 лет; беременные женщины с пренатально не диагностированными пороками развития плода, живорожденные без пороков развития и наследственных заболеваний; наличие ультразвуковых исследований, биохимических маркеров, ПЦР анализов на УГИ, ИФА анализов на TORCH инфекции, исследований на антропогенную нагрузку. У исследуемых женщин изучались факторы риска путем сбора анамнестических данных, объективной оценки соматического и акушерского статуса, УЗИ исследования фето-плацентарного комплекса. Проведено изучение инфекционного фона беременных женщин методами ИФА (TORCH инфекции) и ПЦР (УГИ). Методом иммунофлюоресцентного анализа в периферической крови женщин определяли уровень IgM и IgG-антител к ВПГ 1-го и 2-го типов, ЦМВ, краснухе и токсоплазме. При наличии в крови противовирусных антител класса IgM и/или IgG в титре более 1:200 инфекционный процесс расценивался как активный. В мазках-соскобах из цервикального канала методом ПЦР определены наличие ДНК бактерий *Chlamidia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium* и *Ureaplasma urealyticum*.

Статистический анализ данных проводился использованием программы SPSS 16.

Для установления предположений о причинно-следственных связях между социально-биологическими, социально-гигиеническими и медико-социальными факторами и вероятностью возникновения врожденной патологии использован метод нормирования интенсивных показателей с расчетом показателей относительного риска. На основе полученных данных подбиралась оптимальная модель логистической регрессии для комплексной оценки риска формирования врожденных пороков развития у плода. В качестве критериев оптимальности использовались процент правильной классификации, а также величина коэффициента связи D-Зоммера (Somers'D). Критический уровень статистической значимости принимался $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для оценки вероятности развития врожденных пороков применен метод бинарной логистической регрессии. При этом в качестве потенциальных предикторов использованы данные анамнеза, течения и заболеваний во время беременности и клинико-лабораторных исследований, которые входят в стандарт пренатального скрининга. В качестве зависимой переменной применялся показатель «врожденный порок», который имеет две градации «есть врожденный порок» и «нет врожденного порока». Независимыми переменными выступали множество факторов риска развития врожденных пороков: 77 потенциальных факторов риска (независимые переменные), в том числе 66 качественных и 11 количественных признаков. К факториальным (причинным) показателям отнесены социально-биологические, социально-гигиенические, антропогенные и медицинские характеристики пациенток, включающие данные наследственного, соматического, гинекологического, акушерского анамнеза.

При проведении регрессионного анализа из всей совокупности изучаемых факторов риска врожденных пороков развития выявлены независимые связи следующих факторов: возраст старше 35 лет (OR=1,69, 95% CI: 0,98–2,90), образование средне-техническое (OR=0,40, 95% CI: 0,36–0,44), профессия — рабочая (OR=1,81, 95% CI: 1,22–2,68), в анамнезе рождение детей с ВПР (OR=0,126, 95% CI: 0,10–0,15), сезон зачатия в осенний (OR=0,553, 95% CI: 0,39–0,78) и зимний периоды (OR=1,814, 95% CI: 1,226–2,684), отсутствие профилактики фолиевой кислотой (OR=15,16, 95% CI: 7,35–31,31) и поздний прием фолиевой кислоты (OR=3,35, 95% CI: 2,29–4,88), сопутствующее заболевание

женщины анемией (OR=4,75, 95 % CI: 2,51–8,99), заболевания женщины во время беременности (OR=1,45, 95 % CI: 1,01–2,07): ОРВИ без лихорадки (OR=1,44, 95 % CI: 1,01–2,07), ОРВИ с лихорадкой (OR=20,0, 95 % CI: 2,756–145,7), уреоплазмой (OR=4,33, 95 % CI: 1,54–12,21) и краснухой (OR=4,33, 95 % CI: 1,54–12,21), а также осложненное течение беременности (OR=1,586, 95 % CI: 1,520–2,184): многоводием (OR=14,2, 95 % CI: 4,453–45,18), маловодием (OR=3,258, 95 % CI: 1,382–7,679) и преэклампсией (OR=3,51, 95 % CI: 1,11–8,96) с ВПР. В остальных случаях статистически значимых различий отношения шансов от единицы не установлено.

В результате пошагового отбора переменных итоговую значимую модель ($p < 0,001$) составили 12 предикторов. При этом показатель конкордации составил 91,1 %. Коэффициент D-Зоммера имел среднее значение, равное 0,629, что предполагает существенную (среднюю) связь изучаемых показателей. Наибольшие значения модулей стандартизованных коэффициентов у следующих предикторов: средне-техническое образование, рабочая профессия, сезон зачатия в зимний период, отсутствие и запоздалая профилактика фолиевой кислотой, сопутствующее заболевание женщины анемией, заболевания женщины во время беременности: ОРВИ с лихорадкой на раннем сроке гестации, уреоплазмой и краснухой, а также осложнения течения беременности маловодием, многоводием и преэклампсией. В ходе регрессионного анализа установлено, что преэклампсия и маловодие, которые при изучении их независимого влияния на течение беременности имели низкую оценку, в множественной модели показали значимую связь с развитием врожденных пороков плода. Такие предикторы, как средне-техническое образование, рабочая профессия, зачатие зимой и поздняя профилактика фолиевой кислотой не подтвердили свое значимое влияние на врожденную патологию ($p > 0,05$). Предикторы краснуха и уреоплазма из-за малого количества исследований удалены из следующего шага. Несмотря на возможное большое количество объясняющих переменных, на втором шаге мультирегрессионной модели отсутствие профилактики фолиевой кислотой уступило свое лидирующее значение по значимости предиктору ОРВИ с лихорадкой на раннем сроке гестации. Согласно данной модели прогностическими предикторами ВПР установлены следующие: ОРВИ с лихорадкой на раннем сроке гестации, отсутствие профилактики фолиевой кислотой, инфицированность уреоплазмой

и краснухой, маловодие, многоводие, преэклампсия и сопутствующее заболевание женщины анемией.

Из всей совокупности изученных факторов риска врожденной патологии методом математического прогнозирования построена модель. На основании пошагового отбора переменных посредством условного включения выделены предикторы, изменение значения которых существенно влияет на шанс развития ВПР. Таковыми предикторами оказались следующие: 1) сопутствующее заболевание матери анемией; 2) ОРВИ с лихорадкой на раннем сроке беременности; 3) многоводие; 4) маловодие; 5) отсутствие профилактики фолиевой кислотой; 6) преэклампсия.

Изучение множества различных вариантов моделей позволило остановиться на следующем варианте, как наилучшем с точки зрения правильности классификации и коэффициента связи D-Зоммера. Модель включает вышеуказанные предикторы.

Основные параметры модели представлены в табл. 1. Метод включения предикторов.

В итоге получили уравнения для вычисления вероятности возникновения ВПР плода, которая выглядит следующим образом:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-z}} \quad (1)$$

где P — вероятность возникновения ВПР плода.

Z представлена следующей формулой:

$Z = -0,902 + 3,046 \times \text{ОРВИ с лихорадкой (1 или 0)} + 2,517 \times \text{отсутствие приема фолиевой кислоты (1 или 0)} + 2,555 \times \text{многоводие (1 или 0)} + 1,310 \times \text{маловодие (1 или 0)} + 1,311 \times \text{анемия (1 или 0)} + 1,273 \times \text{преэклампсия (1 или 0)}$ (2).

Кодировка параметров, входящих в уравнение: 1 — данный признак присутствует, 0 — данный признак отсутствует.

В итоге нами получена прогностическая модель, имеющая высокую чувствительность, равную 0,924, и специфичность — 0,655, показатель D-Зоммера — 0,629. R — квадрат Нэйджелкера полученной модели составил 0,552 (умеренный). Это означает, что модель объясняет 55,2 % вариации зависимой переменной.

Относительно средняя специфичность и умеренное значение R-квадрата Нэйджелкера и D-Зоммера при высокой чувствительности позволяют предположить, что модель может прогнозировать возможность реализации ВПР и определить необходимость верификации диагноза (ВПР) более углубленными методами пренатального скрининга (4 Д-УЗИ, медико-генетические исследования и определение

Таблица 1. Основные характеристики логистической модели. Переменные в уравнении

| Переменные в уравнении | В (коэффициент регрессии) | Стандартная ошибка | Статистика Вальда | Значение | Exp (B) | 95,0 % доверительный интервал EXP (B) | |
|------------------------|------------------------------|--------------------|-------------------|----------|---------|---------------------------------------|-----------------|
| | | | | | | Нижняя граница | Верхняя граница |
| ОРВИ с лихорадкой | 3.046 | 1.043 | 8.522 | .004 | 21.024 | 2.721 | 162.471 |
| Преэклампсия | 1.273 | .598 | 4.534 | .033 | 3.573 | 1.107 | 11.535 |
| Многоводие | 2.553 | .620 | 16.987 | .000 | 12.851 | 3.816 | 43.279 |
| Маловодие | 1.310 | .494 | 7.045 | .008 | 3.708 | 1.409 | 9.757 |
| Не прием фолиевой | 2.517 | .202 | 155.319 | .000 | 12.394 | 8.342 | 18.414 |
| Болезнь крови (анемия) | 1.311 | .365 | 12.878 | .000 | 3.710 | 1.813 | 7.592 |
| Константа | -.902 | .155 | 34.074 | .000 | .406 | | |

В — коэффициенты логистического уравнения. Стандартная ошибка характеризует точность измерения В. Статистика Вальда используется для проверки значимости отличия коэффициентов В от нуля. По значению статистики Вальда вычисляется значимость. Если значимость меньше 0,05, то принимается альтернативная гипотеза о том, что данный коэффициент действительно отличается от нуля. EXP (B) есть отношение шансов для соответствующего параметра. 95-процентный доверительный интервал для EXP (B) — 95-процентный доверительный интервал для отношения шансов. Нижняя граница — нижняя граница доверительного интервала. Верхняя граница — верхняя граница доверительного интервала.

биохимических маркеров твердофазным иммуноферментным методом).

Таким образом, мультирегрессионный анализ позволил выделить следующие предикторы, увеличивающие риск развития врожденных пороков плода: рабочая профессия, наступление беременности в зимний и осенний сезоны, отсутствие и/или поздняя профилактика фолиевой кислотой, экстрагенитальное заболевание матери (анемия), заболевания во время беременности (ОРВИ, особенно с лихорадкой на раннем сроке беременности), уреаплазма и краснуха, а также осложнения беременности: маловодием, многоводием и преэклампсией. Метод мультирегрессионного моделирования из указанных предикторов позволил выделить существенные предикторы, которые можно использовать для прогнозирования риска возникновения ВПР. Таковыми оказались ОРВИ с лихорадкой на раннем сроке беременности, отсутствие профилактики фолиевой кислотой, многоводие, маловодие, преэклампсия и анемия у матери. Разработанная прогностическая модель для определения вероятности возникновения ВПР плода в раннем антенатальном периоде характеризуется высокой чувствительностью.

Вычисления на основе уравнений (1) и (2) позволяют предсказать риск возникновения ВПР плода на основании анамнестических данных, сведений о течении настоящей беременности и пренатального скрининга, и могут быть

использованы на этапе наблюдения беременной в амбулаторных условиях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Метод построения логистической регрессии позволил выявить существенные факторы, влияющие на развитие врожденных пороков. Таковыми явились: ОРВИ с лихорадкой на раннем сроке гестации, отсутствие профилактики фолиевой кислотой, многоводие, маловодие, преэклампсия и сопутствующее заболевание матери (анемия). Разработанная прогностическая модель для определения вероятности возникновения ВПР плода в раннем антенатальном периоде характеризуется высокой чувствительностью и может быть использована на этапе наблюдения беременной в амбулаторных условиях.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Боконбаева С.Дж., Алдашева Н.М., Лобзова А.В. Врожденные пороки развития как индикатор качества состояния окружающей среды. *Вестник Кыргызско-Российского Славянского Университета*. 2008; 8 (4): 165–170. [Bokonbaeva S.Dzh., Aldasheva N.M., Lobzova A.V. Congenital malformations as an indicator of environmental quality. *Vestnik Kyrgyzsko-Rossiyskogo Slavyanskogo Universiteta*. 2008; 8 (4): 165–70. (In Russ.)]

2. Сбитнева В.Н., Глебова Л.А., Шабалдина А.В., Браиловский В.В. Региональный мониторинг врожденных пороков развития в Оренбургской области. *Практическая медицина*. 2010; 5: 161. [Sbitneva V.N., Glebova L.A., Shabaldina A.V., Brailovskiy V.V. Regional monitoring of congenital malformations in the Orenburg region. *Prakticheskaya meditsina*. 2010; 5: 161. (In Russ.)]
3. Статистический отчет Республиканского Медицинского Информационного Центра Кыргызской Республики 2007–2016 гг. [Statistical Report of the Republican Medical Information Center of the Kyrgyz Republic for 2007–2016. (In Russ.)]
4. Кокушин Д.Н., Мурашко В.В., Хусаинов Н.О., Богатырев Т.Б. Хирургическое лечение детей с врожденной аномалией позвоночника и спинного мозга. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2017; 7 (2): 195–197. [Kokushin D.N., Murashko V.V., Khusainov N.O., Bogatyrev T.B. Surgical treatment of children with congenital anomaly of the spine and cord. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*. 2017; 7 (2): 195–197. (In Russ.)]
5. Корсак А.К., Терехова Т.Н., Кузнецова С.В. и др. Врожденные пороки развития челюстно-лицевой области у детей. МГМИ. 2000. [Korsak A.K., Terekhova T.N., Kuznetsova S.V., Kushner A.N. *Congenital malformations of the maxillofacial region in children*. MGMI. 2000. (In Russ.)]
6. Пороки развития. World Health Organization. 2016. [Congenital anomalies. World Health Organization. 2016. <http://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/congenital-anomalies>. (In Russ.)]
7. Czeizel A.E. Experience of the Hungarian Preconception Service between 1984 and 2010. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2010; 161 (1): 18–25. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2011.12.019.
8. Антонова В.И., Богачева Е.В., Китаева Ю.Ю. Роль экзогенных факторов в формировании врожденных пороков развития. *Экология человека*. 2010; 6: 30–35. [Antonova V.I., Bogacheva E.V., Kitaeva Yu.Yu. The role of exogenous factors in the formation of congenital malformations. *Ekologiya cheloveka*. 2010; 6: 30–36. (In Russ.)]
9. Башмакова М.А., Савичева А.М. Врожденные и перинатальные инфекции: проблемы и решения. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2010; 59 (5): 17–22. [Bashmakova M.A., Savicheva A.M. Congenital and perinatal infections: problems and solutions. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney*. 2010; 59 (5): 17–22. (In Russ.)]
10. Кузнецов М.И. Краснуха во время беременности: первый опыт пренатальной диагностики сохранения беременности. *Пренатальная диагностика*. 2002; 1 (4): 291–293. [Kuznetsov M.I. Rubella during pregnancy: the first experience of prenatal diagnosis and maintenance of pregnancy. *Prenatal'naya diagnostika*. 2002; 1 (4): 291–293. (In Russ.)]
11. Селютина М.Ю., Евдокимов В.И., Сидоров Г.А. Врожденные пороки развития как показатель экологического состояния окружающей среды. *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация*. 2014; 26 (11): 173–177. [Sel'yutina M.Yu., Evdokimov V.I., Sidorov G.A. Congenital malformations as an indicator of the ecological state of environment. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Series: Medicine. Pharmacy*. 2014; 26 (11): 173–77. (In Russ.)]
12. Lazzarotto T., Gabrielli L., Guerra B. et al. Diagnosis and prognosis of congenital CMV infection: a case report and review of the literature. *Scand. J. Clin. Lab. Invest. Suppl.* 2014; 244: 34–40.
13. Устинова О.Ю., Пермяков И.А. Влияние факторов среды обитания на формирование врожденных аномалий развития у детей, проживающих в зоне воздействия предприятий нефтеперерабатывающего комплекса. *Вестник Пермского университета*. 2012; 1: 64–67. [Ustinova O.Yu., Permyakov I.A. Influence of environmental factors on the formation of congenital anomalies in children living in the area affected by the enterprises of the oil processing complex. *Vestnik Permskogo universiteta*. 2012; 1: 64–67. (In Russ.)]
14. Мазур Л.И., Абрамова О.А. Медико-социальные аспекты формирования врожденных пороков развития плода. *Известия Самарского научного центра Российской академии наук*. 2009; 11 (1): 891–894. [Mazur L.I., Abramova O.A. Medico-social aspects of formation of congenital malformations in the fetus. *Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra Rossiyskoy akademii nauk*. 2009; 11 (1): 891–894. (In Russ.)]
15. Соловьева Г.В., Серебренникова Т.Е. Генетический груз в структуре младенческой смертности: оценка, динамика, перспективы. *Практическая медицина*. 2013; (6): 100–102. [Soloveva G.V., Serebrennikova T.E. Genetic burden in the structure of infant mortality: assesment, dynamics, and prospects. *Prakticheskaya meditsina*. 2013; (6): 100–102. (In Russ.)]
16. Фалюш Л.Н., Флоренцев В.В. Факторы риска врожденных пороков сердца. *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН*. 2010; 6 (2): 67–69. [Falyush L.N., Florentsev V.V. Risk factors of congenital heart defects. *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra SO RAMN*. 2010; 6 (2): 67–69. (In Russ.)]
17. Бочков Н.П., Пузырев В.П., Смирнохина С.А. *Клиническая генетика*. 4-е издание. ГЭОТАР-Медиа. 2010; 554 с. [Bochkov N.P., Puzyrev V.P., Smirnokhina S.A. *Klinicheskaya genetika*. (Clinical Genetics.) 4th Ed. GEO-TAR-Media. 2010; 554 p. (In Russ.)]
18. Лазюк Г.И., Кириллова И.А., Кравцова Г.И. *Тератология человека*. 1991. [Lazuyk G., Kirillova I.A., Kravtsova G.I. *Teratologiya cheloveka*. (Human Teratology.) 1991. (In Russ.)]
19. Цуркан С.В. Стратегии популяционной профилактики врожденной патологии. *Казанский медицинский журнал*. 2011; 92 (3): 449–452. [Tsurkan S.V. Strategy of population prevention of congenital pathology. *Kazan medical journal*. 2011; 92 (3): 449–452. (In Russ.)]