

Возраст матери как фактор риска врожденных пороков развития

Н.С. Демикова^{1,2}, М.А. Подольная¹, А.С. Лапина¹¹ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия;²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

Mother's age as a risk factor of birth defects

N.S. Demikova^{1,2}, M.A. Podolnaya¹, A.S. Lapina¹¹Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;²Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia

Цель. Анализ возрастной структуры матерей детей с врожденными пороками развития для оценки возрастных рисков врожденных аномалий хромосомной и нехромосомной природы по данным мониторинга.

Материал и методы. Проведен анализ данных 23 региональных регистров мониторинга врожденных пороков развития за период с 2011 по 2018 г. Общее число рождений составило за этот период 5 047 468. Частоты и относительные риски пороков развития хромосомной и нехромосомной природы рассчитывались в различных возрастных группах матерей: моложе 20 лет, от 20 до 34 лет, 35–39 лет, 40–44 года и старше 45 лет.

Результаты. Для хромосомных аномалий выявлено выраженное увеличение частоты хромосомных аномалий с увеличением возраста матери. Относительный риск (ОР) развития хромосомной патологии в группе 35–39 лет составил 4,67 (95% доверительный интервал – ДИ 4,44–4,92), в группе 40–44 года – 15,00 (95% ДИ 14,10–15,96), а после 45 лет – 26,49 (95% ДИ 21,89–32,07) по сравнению с основной возрастной группой 20–34 года. Зависимость от возраста матери выявлена и для врожденных пороков развития нехромосомной этиологии: у матерей моложе 20 лет ОР составил 1,15 (95% ДИ 1,08–1,23), в группе 35–39 лет 1,18 (95% ДИ 1,13–1,23), в группе 40–44 года 1,35 (95% ДИ 1,24–1,47), у матерей старше 45 лет 2,03 (95% ДИ 1,47–2,79).

Заключение. Анализ данных мониторинга выявил зависимость частоты врожденных пороков развития хромосомной и нехромосомной этиологии от возраста матери.

Ключевые слова: дети, врожденные пороки развития, хромосомные аномалии, материнский возраст, относительный риск.

Для цитирования: Демикова Н.С., Подольная М.А., Лапина А.С. Материнский возраст как фактор риска при врожденных пороках развития. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(2): 34–39. DOI: 10.21508/1027–4065–2020–65–2–34–39

Objective. To analyze the age structure of the mothers of children with birth defects and to assess the age-related risks of chromosomal and non-chromosomal congenital anomalies.

Material and methods. The authors analyzed the data from 23 regional registers of birth defects from 2011 to 2018. There were total 5 047 468 births during this period. The authors calculated the incidence and relative risks of chromosomal and non-chromosomal birth defects in different age groups of mothers: under 20, from 20 to 34, from 35 to 39, 40–44, and above 45 years old.

Results. The incidence of chromosomal abnormalities significantly increases with the mother's age. The relative risk (RR) of chromosomal abnormalities in different age groups: 4.67 (95% CI 4.44–4.92) in Group 35–39, 15.00 (95% CI 14.10–15.96) in Group 40–44, and 26.49 (95% CI 21.89–32.07) in Group ≥45 as compared with the main age group of 20–34 years old. The authors also revealed the dependence of the non-chromosomal birth defects on the age of the mother: RR 1.15 (95% CI 1.08–1.23) in Group <20 years, RR 1.18 (95% CI 1.13–1.23) in Group 35–39, RR 1.35 (95% CI 1.24–1.47) in Group 40–44, and RR 2.03 (95% CI 1.47–2.79) in Group ≥45 years old.

Conclusion. The study demonstrates the dependence of chromosomal and non-chromosomal birth defects on the mother's age.

Key words: children, congenital birth defects, chromosomal abnormalities, mother's age, relative risk.

For citation: Demikova N.S., Podolnaya M.A., Lapina A.S. Mother's age as a risk factor of birth defects. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2020; 65:(2): 34–39 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2020–65–2–34–39

Врожденные пороки развития — самая частая патология в структуре причин мертворождений, младенческой смертности, младенческой и детской заболеваемости. Это связано как с абсолютным, так и с относительным ростом этой группы забо-

леваний. Увеличению их числа могут способствовать происходящие в настоящее время изменения демографических характеристик населения. Так, за последние два десятилетия заметно изменился профиль материнского возраста в Европе, причем

© Коллектив авторов, 2020

Адрес для корреспонденции: Демикова Наталья Сергеевна — д.м.н., гл. науч. сотр. Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, зав. кафедрой медицинской генетики Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, ORCID: 0000-0003-0623-0301

Подольная Марина Аркадьевна — ст. науч. сотр. Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0003-0261-8181

Лапина Александра Семеновна — к.м.н., вед. науч. сотр. Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0003-0287-5161

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

с каждым годом средний возраст материнства увеличивается. Хорошо известно, что возраст женщины сопряжен с риском развития определенных заболеваний у их детей. Женщины старшего возраста имеют более высокий риск рождения детей с хромосомными аномалиями, такими как синдром Дауна. Менее ясно, повышен ли у таких женщин риск появления нехромосомных врожденных аномалий у детей. На другом конце спектра материнского возраста находятся матери-подростки, которые имеют низкий риск рождения детей с хромосомными нарушениями, но более высокий риск возникновения некоторых аномалий нехромосомной этиологии, в частности дефектов брюшной стенки, врожденных пороков сердца у детей [1–3].

В связи с этим важно иметь точную информацию о специфических для матерей возрастных рисках рождения детей с врожденными пороками, чтобы оценить последствия наблюдающегося увеличения материнского возраста для общественного здравоохранения, в частности увеличения потребности в медико-генетическом консультировании, пренатальном скрининге и пренатальной диагностике. Однако большинство данных было получено из исследований, выполненных в странах Европы, входящих в систему EUROCAT (Европейская сеть популяционных стандартизованных регистров эпидемиологического надзора за врожденными аномалиями), охватывающей почти треть рождений в Европе или в Америке. Подобное исследование по Российской Федерации стало возможным благодаря длительному мониторингу врожденных пороков развития, что позволяет проводить статистический анализ полученных данных.

Таким образом, целью настоящего исследования был анализ возрастной структуры матерей, родивших детей с врожденными пороками развития, для оценки возрастных рисков врожденных аномалий хромосомной и нехромосомной природы по данным мониторинга.

Материал и методы исследования

Источником данных для изучения ассоциации между возрастом матери и частотой врожденных пороков развития является объединенная база данных мониторинга врожденных пороков регионов Российской Федерации. В основе мониторингового регистра лежит популяционный подход, при котором предусматривается максимально полный сбор данных о новых случаях пороков развития в контролируемом регионе, что достигается использованием множественных источников регистрации. Сведения в региональные регистры поступают из роддомов, детских стационаров, поликлиник и патологоанатомических отделений. Напомним, что объединенная база включает данные о случаях врожденных пороков развития, зарегистрированных в региональных

регистрах Российской Федерации. В мониторинговый регистр включаются случаи пороков среди живорожденных, мертворожденных детей и плодов. Материалом для исследования послужили данные из 23 регионов Российской Федерации: Брянская область, Кабардино-Балкарская республика, Калужская, Кировская области, Красноярский край, Курская, Липецкая, Московская, Омская, Оренбургская области, Республика Калмыкия, Республика Саха (Якутия), Республика Северная Осетия–Алания, Рязанская, Самарская, Саратовская, Свердловская, Смоленская, Тамбовская, Тульская области, Удмуртская республика, Ханты-Мансийский автономный округ, Чувашская республика. Период исследования включал с 2011 по 2018 г.

Для анализа были отобраны случаи хромосомной патологии, регистрируемой в системе мониторинга врожденных пороков развития: синдромы Дауна (Q90), Эдвардса и Патау (Q91). В группу пороков нехромосомной этиологии были отобраны следующие врожденные аномалии: анэнцефалия (Q00), энцефалоцеле (Q01), врожденная гидроцефалия (Q03), spina bifida (Q05), расщелина неба (Q35.0–Q35.6, Q35.9), расщелина губы (Q36), расщелина неба и губы (Q37), атрезия пищевода без свища (Q39.0) и с трахеопищеводным свищем (Q39.1), врожденные атрезии и стенозы аноректального отдела (Q42.0–Q42.3), гипоспадия (Q54), агенезия почки двусторонняя (Q60.1), синдром Поттер (Q60.6), эписпадия (Q64.0), экстрофия мочевого пузыря (Q64.1), врожденная диафрагмальная грыжа (Q79.0), экзомфалоз (Q79.2) и гастрошиз (Q79.3).

Оценка частоты заболеваний проводилась в зависимости от возраста матери на момент рождения ребенка. Нами были выделены следующие возрастные группы матерей: моложе 20 лет, 20–34 года, 35–39 лет, 40–44 года и 45 лет и старше. Частота хромосомных и нехромосомных заболеваний рассчитывалась для каждой возрастной группы на 1000 рождений. Число случаев врожденных пороков развития (числитель) включало случаи анализируемых заболеваний, зарегистрированных среди живорожденных, мертворожденных и у плодов, выявленных пренатально с последующим прерыванием беременности. Для оценки частот использовались сведения обо всех рождениях с распределением по возрастам матерей. Общее число рождений составило за анализируемый период 5 047 468.

Статистические выводы основывались на пуассоновском распределении числа случаев врожденных пороков развития. Интервал значений, в пределах которого с вероятностью 95% находится значение параметра распределения Пуассона, обозначает 95% доверительный интервал (ДИ). Частота врожденных пороков рассчитывалась на 1000 рождений. Расчеты проводились с использованием пакета статистических программ SPSS 13.0.

Результаты и обсуждение

Суммарное распределение числа рождений по возрасту матерей за период с 2011 по 2018 г. представлено в табл. 1. Для сравнения приведены данные EUROSTAT за 2000–2004 гг. [3]. Видно, что структура материнского возраста в настоящем исследовании и по данным EUROSTAT достаточно сопоставима. Абсолютное большинство рождений приходится на возрастной период с 20 до 34 лет (82,1 и 76% соответственно). Эту возрастную группу мы использовали в качестве основной группы сравнения. Практически нет различий и в доле рождений женщинами молодого (моложе 20 лет) и старшего возраста (старше 40 лет).

С целью анализа изменения возрастного профиля матерей в динамике мы провели сравнение возрастной структуры женщин в 2011 и 2018 г. (табл. 2). Как видно, за 8-летний период увеличилась доля матерей старше 35 лет: в 2011 г. суммарно они составляли 10,03%, а в 2018 г. — 17,79%. Аналогичные тен-

денции прослеживаются в странах как Европы, так и Азии. Так, согласно данным международного центра по изучению врожденных пороков развития (International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research — ICBDSR) в странах Европы доля матерей старше 35 лет увеличилась с 10,9% в 1993 г. до 18,8% в 2004 г. [4]. В Южной Корее процент беременных женщин пожилого возраста увеличился более чем в 2 раза за 10-летний период: с 6,2% в 1999 г. до 15,4% в 2009 г. [5]. В то же время хорошо известно, что старший возраст матерей связан с повышенным риском возникновения хромосомных аномалий; это касается в первую очередь таких хромосомных нарушений, как трисомии хромосом 13, 18 и 21.

На материале объединенной базы данных мониторинга врожденных пороков развития мы оценили частоту хромосомных болезней по группе трисомий 13, 18, 21 в зависимости от возраста матери (табл. 3). Всего за период с 2011 по 2018 г. было зарегистрировано 7675 случаев трисомий хромосом 13, 18 и 21

Таблица 1. Число рождений и распределение рождений в зависимости от возраста матери

Table 1. The number and distribution of births according to mother's age

Возраст матерей, годы	Число рождений	Распределение по возрасту матерей, %	
		данное исследование	EUROSTAT [3]
Моложе 20	242 524	4,8	3,9
20–34	4 145 117	82,1	76,0
35–39	550 216	10,9	17,0
40–44	104 852	2,1	3,0
45 и старше	4759	0,1	0,1
Всего	5 047 468	100	100

Таблица 2. Распределение матерей по возрастным группам (в %) в 2011 и 2018 гг.

Table 2. The distribution of mothers by age groups (%) in 2011 and 2018

Год	Возраст женщин, годы					Суммарно >35
	Моложе 20	20–34	35–39	40–44	45 и старше	
2011	6,42	83,55	8,45	1,50	0,08	10,03
2018	3,38	78,83	14,42	3,22	0,15	17,79

Таблица 3. Число и частота хромосомных болезней в зависимости от возраста матери (на 1000 рождений)

Table 3. The number and incidence of chromosomal diseases depending on the mother's age (per 1000 births)

Возраст матери, годы	Трисомии хромосом 13, 18 и 21		
	число случаев	общее число рождений	Частота, ‰
Моложе 20	125	242 524	0,52
20–34	3733	4 145 117	0,90
35–39	2307	550 216	4,19
40–44	1399	104 852	13,34
45 и старше	111	4759	23,32
Всего	7675	5 047 468	1,52

у новорожденных и плодов на 5 047 468 рождений. Суммарная частота составила 1,52 на 1000 рождений. В то же время в разных возрастных группах матерей частоты указанных трисомий значительно различались. Если в возрастном интервале от 20 до 34 лет их частота составила 0,9 на 1000 рождений, то после 40 лет этот показатель увеличился до 13,34 на 1000 рождений, а после 45 лет — до 23,32 на 1000 рождений.

В целом выраженный тренд увеличения частоты хромосомных аномалий наблюдается после 35 лет, что подтверждает известную закономерность. Таким образом, возраст женщины старше 35 лет рассматривается как безусловный фактор риска развития анеуплоидий, что объясняется прямой ассоциацией материнского возраста с частотой мейотического нерасхождения хромосом в период оогенеза.

В то же время для самой большой группы врожденных аномалий, а именно врожденных пороков развития нехромосомной природы зависимость от возраста матери неясна. Для некоторых видов пороков в ряде исследований была показана ассоциация с материнским возрастом. Например, матери моложе 19 лет имеют низкий риск хромосомной трисомии у плода, но более высокий риск некоторых врожденных пороков развития, в частности анэнцефалии, гастрошизиса [3, 6, 7]. Для женщин старше 35 лет в ряде работ показано увеличение риска рождения детей с дефектами нервной трубки, лицевыми расщелинами [8].

В проведенном исследовании мы определили возрастную профиль женщин в группе врожденных пороков развития нехромосомной этиологии, включавшей грубые пороки развития ЦНС, пищеварительного тракта, мочеполовой системы и брюшной

стенки. Всего за анализируемый период в базе данных мониторинга было зарегистрировано 20 654 таких случаев, что составило 4,09‰ для выбранной группы пороков развития. Анализ распределения частот врожденных пороков нехромосомной этиологии в разных возрастных группах матерей показал, что в группе матерей моложе 20 лет частота таких пороков развития составила 4,56‰, в группе матерей 35–39 лет — 4,64‰, максимальная частота наблюдалась в группе женщин старше 45 лет (7,98‰). Таким образом, начиная с возраста 35 лет наблюдается значительный рост частоты врожденных пороков развития (табл. 4).

На рисунке приведен график распределения частот хромосомных заболеваний и нехромосомных врожденных пороков в зависимости от возраста матерей. В отличие от хромосомных аномалий, при которых минимальная частота наблюдается у молодых матерей, частота пороков нехромосомной этиологии у детей матерей юного возраста выше, чем у женщин в возрасте 20–24 лет. У женщин старше 35 лет отмечается подъем частоты пороков развития как хромосомной, так и нехромосомной этиологии.

Аналогичное исследование ранее было проведено М. Loane и соавт. (2009) [3] по данным 23 регистров EUROCAT из 15 стран за период с 2000 по 2004 г. Однако в этом исследовании в отличие от настоящей работы в анализ включались все хромосомные аномалии Q90.0–Q99.9, а в группу пороков развития нехромосомной природы включались все зарегистрированные пороки, входящие в класс XVII МКБ-10 «Врожденные аномалии [пороки развития], деформации и хромосомные нарушения (Q00–Q99)». Тем не менее, несмотря на различный состав групп, характер распределения частот в зави-

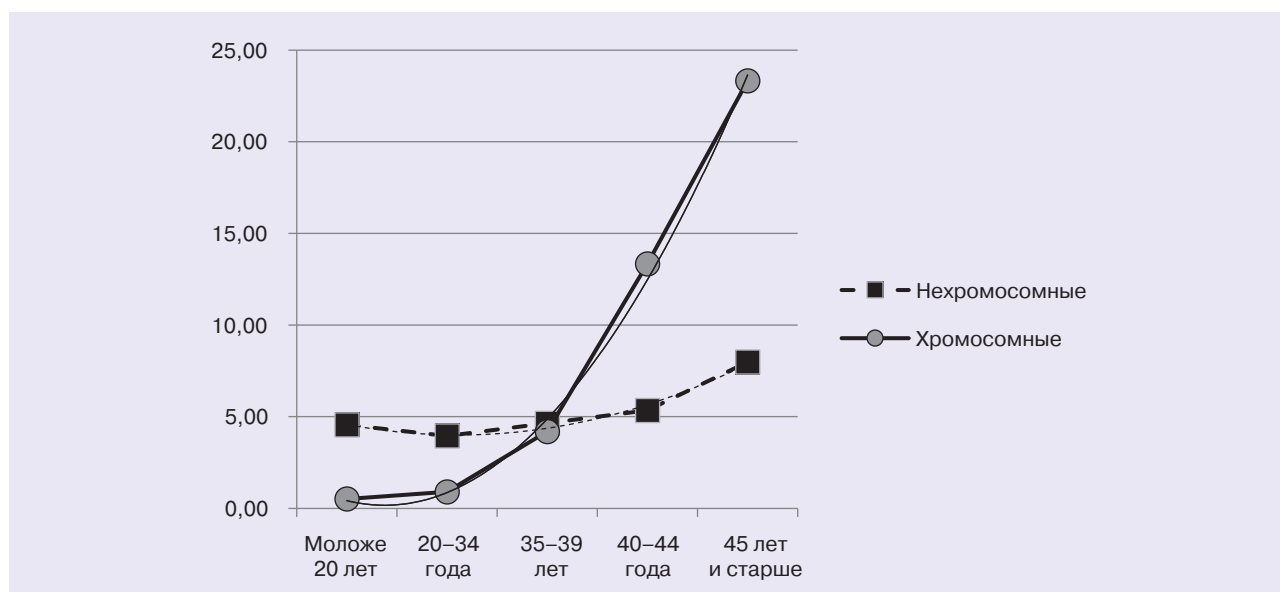


Рисунок. Распределение частот хромосомных аномалий и нехромосомных врожденных пороков развития (на 1000 рождений) в зависимости от материнского возраста.

Figure. The chromosomal and non-chromosomal anomalies incidence (per 1000 births) depending on maternal age.

симости от возраста матерей для хромосомных аномалий в нашем исследовании полностью соответствовал распределению, полученному в работе М. Loane и соавт. (2009) [3]. В то же время для группы пороков нехромосомной природы их максимальная частота, в отличие от наших результатов, наблюдалась у детей в группе матерей молодого возраста, затем снижалась в возрастном интервале 24–34 года. После 35 лет вновь наблюдалось повышение частоты врожденных пороков, но она была ниже, чем у детей в группе молодых матерей [3].

В табл. 5 приведены значения относительного риска (ОР) для хромосомных и нехромосомных заболеваний по возрастам матери относительно основной возрастной группы 20–34 года. Для хромосомных нарушений очевидно значительное увеличение относительного риска с возрастом матери. Если в группе 35–39 лет относительный риск составляет 4,67, то в группе 40–44 года повышается до 15,00, а после 45 лет составляет 26,49 по сравнению с основной возрастной группой. Для пороков развития нехромосомной природы, по нашим данным, отмечается небольшое увеличение относительного риска в группе матерей младше 20 лет, а также постепенное увеличение относительных рисков после 35 лет. Аналогичное распределение относительного риска развития пороков нехромосомной этиологии наблюдается в Австрии, Германии и Польше, в то же время во Франции, Ирландии, Португалии повышенные оценки риска по врожденным порокам нехромосомной этиологии наблюдаются только у молодых матерей [3]. В целом же по странам Европы отме-

чается увеличение риска у женщин моложе 20 лет и старше 45 лет или так называемое U-образное распределение рисков для пороков развития нехромосомной этиологии. В исследовании американских ученых также получены различные данные о зависимости пороков «неясной этиологии» от возраста матери [9].

Таким образом, в отличие от хромосомной патологии, при которой возраст матери старше 35 лет, является доказанным фактором риска и имеет биологическое объяснение, распределения рисков в зависимости от возраста матери для пороков нехромосомной этиологии различается в разных исследованиях. С учетом сложной этиологической структуры несиндромальных форм пороков развития вполне возможно, что различия в получаемых результатах обусловлены влиянием внешних факторов, имеющих разное распространение для разных возрастных периодов (применение вспомогательных репродуктивных технологий, социальные факторы, образ жизни, инфекционные заболевания и др.), т.е. возраст матери является не прямым, а опосредованным фактором риска [3]. Таким образом, материнский возраст может быть показателем как внутренних, так и внешних биологических факторов. Возможно, что ответ на вопрос о причинах зависимости врожденных пороков развития от возраста матери будет решен при изучении факторов риска развития конкретных форм пороков. Тем не менее полученные данные указывают на определенное влияние возраста матери на риск рождения детей с врожденными пороками.

Таблица 4. Число и частота пороков развития нехромосомной природы в зависимости от возраста матери (на 1000 рождений)
Table 4. The number and incidence of a non-chromosomal malformations depending on the mother's age (per 1000 births)

Возраст матери, годы	Врожденные пороки развития нехромосомной природы		
	число случаев	общее число рождений	Частота, ‰
Моложе 20	1105	242 524	4,56
20–34	16 396	4 145 117	3,96
35–39	2555	550 216	4,64
40–44	560	104 852	5,34
45 и старше	38	4759	7,98
Всего	20 654	5 047 468	4,09

Таблица 5. Относительный риск развития врожденных аномалий хромосомной и нехромосомной природы
Table 5. Relative risk for chromosomal and non-chromosomal congenital anomalies

Возрастные группы	Хромосомные аномалии ОР (95% ДИ)	Врожденные пороки развития нехромосомной природы
Моложе 20 лет	0,57 (0,48–0,68)	1,15 (1,08–1,23)
35–39 лет	4,67 (4,44–4,92)	1,18 (1,13–1,23)
40–44 года	15,00 (14,10–15,96)	1,35 (1,24–1,47)
45 лет и старше	26,49 (21,89–32,07)	2,03 (1,47–2,79)

Примечание. ОР — относительный риск; ДИ — доверительный интервал.

Заключение

Анализ данных мониторинга врожденных пороков развития позволил выявить прямую зависимость частоты хромосомных заболеваний от возраста матери. Для врожденных пороков нехромосомной природы отмечается увеличение риска у матерей младшей и старшей возрастных групп. Таким образом, сдвиг в структуре материнского возраста в сторону увеличения доли женщин старшего возраста может рассматриваться как фактор риска

повышения частоты врожденных пороков развития в целом. Необходимы дальнейшие исследования, направленные на выяснение роли возраста женщины для конкретных форм пороков развития, что будет иметь значение для повышения эффективности их профилактики.

Авторы выражают благодарность всем врачам-генетикам региональных медико-генетических консультаций, проводящих мониторинг врожденных пороков развития.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Reefhuis R., Honein M.A. Maternal age and non-chromosomal birth defects, Atlanta — 1968–2000: teenager or thirty-something, who is at risk? Birth Defects Res (Part A) 2004; 70: 572–579.
2. Chabra S., Gleason C.A., Seidel K., Williams M.A. Rising prevalence of gastroschisis in Washington State. J Toxicol Environ Health A 2011; 74: 336–345.
3. Loane M., Dolk H., Morris J., a EUROCAT Working Group. Maternal age-specific risk of non-chromosomal anomalies. BJOG 2009; 116: 1111–1119. Doi: 10.1111/j.1471-0528.2009.02227.x
4. Cocchi G., Gualdi S., Bower C., Halliday J., Jonsson B., Myrelid A. et al. International trends of Down syndrome 1993–2004: births in relation to maternal age and terminations of pregnancies. Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol 2010; 88: 474–479. Doi: 10.1002/bdra.20666
5. Kim Y.J., Lee J.E., Kim S.H., Shim S.S., Cha D.H. Maternal age-specific rates of fetal chromosomal abnormalities in Korean pregnant women of advanced maternal age. Obstet Gynecol Sci 2013; 56 (3): 160–166. Doi: 10.5468/ogs.2013.56.3.160
6. Демикова Н.С., Лапина А.С. Описательная эпидемиология врожденных пороков развития центральной нервной системы. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2009; 54 (2): 66–71. [Demikova N.S., Lapina A.S. Descriptive epidemiology of congenital malformations of the central nervous system. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2009; 54 (2): 66–71. (in Russ.)]
7. Loane M., Dolk H., Bradbury I., a EUROCAT Working Group. Increasing prevalence of gastroschisis in Europe 1980–2002: a phenomenon restricted to younger mothers? Paediatr Perinat Epidemiol 2007; 21: 363–369. DOI: 10.1111/j.1365-3016.2007.00820.x
8. Khoshnood B., Bouvier-Colle M.H., Leridon H., Blondel B. Impact of advanced maternal age on fecundity and women's and children's health. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 2008; 37: 733–747. DOI: 10.1016/j.jgyn.2008.08.007
9. Gill S.K., Broussard C., Devine O., Green R.F., Rasmussen S.A., Reefhuis J. Association between Maternal Age and Birth Defects of Unknown Etiology — United States, 1997–2007. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 2012; 94 (12): 1010–1018. DOI: 10.1002/bdra.23049

Поступила: 27.01.20

Received on: 2020.01.27

Исследование проведено в рамках финансирования Госзадания «Значение профилактики врожденных пороков развития на основе оценки эпидемиологических данных (по данным мониторинга врожденных пороков развития в РФ)».

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Source of financing:

The study was carried out within the framework of state Funding «The importance of the prevention of congenital malformations based on the assessment of epidemiological data (according to monitoring of congenital malformations in the Russian Federation)».

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest, which should be reported.