

Роль факторов риска пренатального периода в возникновении врожденных пороков сердца

Г.П. Нарциссова, И.И. Волкова, О.А. Ленко

Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения им. академика Е.Н. Мешалкина

Prenatal risk factors in the occurrence of congenital heart disease

G.P. Nartsissova, I.I. Volkova, O.A. Lenko

Academician E.N. Meshalkin Novosibirsk Research Institute of Circulation Pathology, Ministry of Health of the Russian Federation

Цель работы: определить взаимосвязь индивидуальных факторов риска у беременной с возникновением врожденных пороков сердца у плода. Исследование проводилось методом «случай — контроль» у 764 беременных. Для оценки роли факторов риска рассчитано отношение шансов (ОШ) и 95% доверительные интервалы (95%ДИ). Наличие как минимум одного фактора риска порока сердца у плода подтверждено у 309 (40,4%) беременных. Диагностировано 156 случаев порока сердца у плода, из них при наличии фактора риска — 61 (8%), при отсутствии — 95 (12,4%). Наличие врожденного порока сердца у предыдущего ребенка и у самой беременной не явилось статистически достоверным фактором риска: ОШ 1,43, 95%ДИ 0,45—3,85; ОШ 2,67, 95% ДИ 0,65—9,74 соответственно. Анализ ультразвуковых маркеров хромосомных аномалий и угрозы прерывания беременности в I триместре также показал их низкую значимость. Не обнаружено достоверной связи между возрастом беременной старше 35 лет и вероятностью порока сердца у плода. Достоверного влияния экстракорпорального оплодотворения как фактора риска врожденного порока сердца не найдено. С повышением вероятности возникновения порока сердца у плода в 2,2 раза (ОШ 2,23, 95% ДИ 1,04—4,56) было связано наличие у беременной заболеваний (острая респираторная вирусная инфекция в I триместре, урогенитальная или внутриматочная инфекция и др.). Таким образом, изучение роли индивидуальных факторов риска порока сердца у плода не показало их статистически достоверной значимости, требуются дальнейшие исследования в этом направлении для последующей разработки профилактических мероприятий.

Ключевые слова: плод, новорожденный, врожденные пороки сердца, факторы риска, пренатальный период.

Objective: to determine a relationship of individual risk factors in pregnant women to the occurrence of fetal congenital heart disease. A case-control study was performed in 764 pregnant women. An odds ratio (OR) and 95% confidence intervals (95% CI) were calculated to assess the role of risk factors. The presence of at least one risk factor for fetal heart disease was confirmed in 309 (40,4%) pregnant women. One hundred and fifty-six cases of fetal heart disease was diagnosed in the presence of a risk factor in 61 (8%) cases and in its absence in 95 (12,4%). Hereditary heart disease in her previous child and a pregnant woman herself was not a statistically significant risk factor: OR 1,43; 95% CI, 0,45—3,85; OR 2,67; 95 CI, 0,65—9,74, respectively. Analysis of the ultrasonographic markers of chromosomal abnormalities and threatened miscarriage in the first trimester also showed their low significance. There was no significant relationship between a pregnant woman's age over 35 years and the risk of fetal heart disease. In vitro fertilization as a risk factor for fetal heart disease was found to have no significant impact. A 2,2-fold increase in the risk of fetal heart disease (OR 2,23; 95 CI, 1,04—4,56) was associated with a pregnant woman's diseases (acute respiratory viral infection in the first trimester, urogenital or intrauterine infection, etc.). Thus, the investigation of the role of individual risk factors for fetal heart disease has not shown their statistical significance and calls for their further investigation to subsequently elaborate preventive measures.

Key words: fetus, neonatal infant, congenital heart diseases, risk factors, prenatal period.

Врожденные пороки сердца являются одними из наиболее распространенных пороков развития среди новорожденных (0,8—1,2%) и остаются основной причиной смертности в этой возрастной группе. Не менее 30% новорожденных имеют критические

пороки сердца, которые в 70—80% случаев требуют неотложной кардиохирургической помощи по жизненным показаниям в первые часы и дни жизни. Актуальность проблемы внутриутробной диагностики пороков сердца обусловлена необходимостью оказания своевременной кардиохирургической помощи новорожденным и детям раннего возраста. Не менее важной проблемой является профилактика — возможность предотвращения рождения ребенка с пороком сердца [1].

Считают, что генетическая составляющая в формировании здоровья как индивида, так и популяции во многих случаях является определяющей. Однако лишь в небольшой части случаев может быть установлена генетическая природа порока. Роль нена-

© Коллектив авторов, 2014

Ros Vestn Perinatol Pediat 2014; 5:39–44

Адрес для корреспонденции: Нарциссова Галина Петровна — д.м.н., зав. лабораторией функциональной и ультразвуковой диагностики Новосибирского научно-исследовательского института патологии кровообращения им. Е.Н. Мешалкина

Волкова Ирина Ивановна — к.м.н., рук. научно-организационного отдела того же учреждения

Ленко Ольга Александровна — к.м.н., врач кардиолог-неонатолог поликлинического отдела того же учреждения
630055 Новосибирск, ул. Речкуновская, 15

следуемых факторов в оказании негативного влияния на сердце плода относительно мало изучена [2]. В связи с этим анализ роли факторов риска в возникновении врожденных пороков сердца является актуальным на пути разработки мер их предотвращения.

Цель настоящей работы: определить взаимосвязь индивидуальных факторов риска с возникновением врожденных пороков сердца.

ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Использована трехуровневая система перинатальной диагностики врожденных пороков сердца, где роль экспертного уровня выполняет кардиохирургический центр, специализирующийся на оказании кардиохирургической помощи новорожденным. В исследование были включены 764 беременные, направленные акушерской службой в Новосибирский НИИ патологии кровообращения на консультацию. Возраст беременных — от 18 до 40 лет, срок гестации — 18–40 (22±2) нед. Беременные были опрошены с целью получения информации о состоянии их здоровья, репродуктивной и семейной истории, образе жизни, воздействии окружающей среды, отечении беременности, приеме медикаментов, наследственных факторах. Кроме того, проводился анализ результатов обследования, занесенных в обменную карту.

В качестве потенциальных факторов риска рассматривались наличие врожденных пороков сердца у членов семьи беременной, возраст беременной старше 35 лет, заболевания женщины (острая респираторная вирусная или внутриматочная инфекция, сахарный диабет и др.), экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО), наличие ультразвуковых маркеров хромосомных аномалий, угроза выкидыша и др.

Для оценки факторов риска врожденных пороков сердца использовалась методика «случай — контроль». Факт наличия порока сердца у плода расценивался как «случай», факт отсутствия такового

— как «контроль». Проведен анализ значимости индивидуальных факторов риска у беременных с пороком сердца у плода, диагностированным методом фетальной эхокардиографии (iE33, Philips). Для идентификации факторов риска применялся χ^2 критерий Пирсона либо точный тест Фишера для признаков, характеризующихся малыми частотами. Для оценки значимости выявленных факторов риска применялся метод, предложенный Мантелем—Хэнзелем [3]. Связь фактора риска с исходом представлена как отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (95% ДИ). Нулевая гипотеза (отсутствие связи между фактором риска и рождением ребенка с пороком сердца) отвергалась при вероятности ошибки первого типа менее 5%. Статистическая обработка данных выполнялась с применением языка программирования R.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Наличие минимум одного фактора риска было подтверждено у 309 (40,4%) беременных. Из 764 обследованных врожденные пороки сердца у плода были диагностированы в 156 (20,4%) случаях, в том числе в 61 (8%) случае при наличии как минимум одного фактора риска, в 95 (12,4%) — при отсутствии данных о факторах риска. Наиболее частыми пороками сердца, выявленными пренатально, были дефект межжелудочковой перегородки мышечный — в 47 (30%) случаях, транспозиция магистральных артерий — в 29 (8,7%), тетрада Фалло — в 11 (7,4%), единственный желудочек — в 10 (6,3%), синдром гипоплазии левого сердца — в 7 (11%) и др. Результаты анализа значимости индивидуальных факторов риска врожденных пороков сердца представлены в табл. 1.

В ходе работы были проанализированы семейные истории всех беременных, включенных в исследование. Врожденные пороки сердца встречались у одного или нескольких членов семьи: у матери (беременной), у отца, у предыдущего ребенка, а также у других род-

Таблица 1. Индивидуальные факторы риска врожденных пороков сердца (ВПС) в выборке (количество наблюдений — *n* и его процентное соотношение к размеру выборки)

Фактор риска	<i>n</i> (%)	ВПС (%)	ОШ (95% ДИ)	<i>p</i>
ВПС в семье	85 (11,1)	16 (2,1)	0,90 (0,49–1,56)	0,72
Из них:				
у предыдущего ребенка	19 (2,5)	5 (0,7)	1,43 (0,45–3,85)	0,52
у беременной	10 (1,3)	4 (0,5)	2,67 (0,65–9,74)	0,16
Маркеры хромосомных аномалий	67(8,8)	9(1,2)	0,59 (0,27–1,16)	0,13
Возраст беременной старше 35 лет	62 (8,5)	13 (1,7)	1,04 (0,53–1,92)	0,89
Заболевания беременной	34 (4,5)	12 (1,6)	2,23 (1,04–4,56)	0,04
Угроза прерывания беременности	19 (2,5)	5(0,7)	1,43 (0,45–3,85)	0,52
ЭКО/двойня	15 (2,0)	6 (0,8)	2,68 (0,87–7,67)	0,08

ственников по материнской или отцовской линиям. Как видно из табл. 1, у членов семей 85 (11,1%) беременных имелись врожденные пороки сердца. Среди них в 16 (2,1%) случаях были диагностированы пороки сердца у плода. ОШ 0,90 (95% ДИ 0,49—1,56) свидетельствует об отсутствии статистически достоверной связи между данным фактором риска и вероятностью рождения ребенка с врожденным пороком сердца. Наличие врожденного порока сердца у предыдущего ребенка (2,5% случаев), как и у самой беременной (1,3%), не явилось статистически достоверным фактором риска рождения ребенка с пороком сердца (ОШ 1,43; 95% ДИ 0,45—3,85 и ОШ 2,67; 95% ДИ 0,65—9,74 соответственно).

Анализ ультразвуковых маркеров хромосомных аномалий (увеличение толщины воротникового пространства, единственная артерия пуповины, гипоплазия костей носа, кисты сосудистых сплетений желудочков мозга, гиперэхогенный кишечник, гидронефроз и др.) также показал их низкую значимость как фактора риска порока сердца у плода. Не было обнаружено достоверной связи между возрастом беременной (дихотомизированным с точкой отсечки в 35 лет) и пороком сердца у плода.

В то же время наличие у беременной заболеваний, таких как острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ) в I триместре, урогенитальная или внутриматочная инфекция и т.д., было связано с повышением вероятности рождения ребенка с пороком сердца

в 2,2 раза (ОШ 2,23; 95% ДИ 1,04—4,56). Более подробно заболевания (34 случая) у беременных и диагностированные у плодов пороки сердца (12 случаев) и 1 случай перикардита представлены в табл. 2.

В группе ЭКО (15 беременных) врожденные пороки сердца у плода были диагностированы в 6 случаях, однако достоверной связи этого фактора риска не найдено — ОШ 2,68 (95% ДИ 0,87—7,67). Для угрозы прерывания беременности в I триместре ОШ было равно 1,43 (95% ДИ 0,45—3,85), что свидетельствует об отсутствии статистической значимости этого признака как фактора риска врожденных пороков сердца у плода.

ОБСУЖДЕНИЕ

Современный взгляд на факторы риска врожденных пороков сердца признает их потенциальное влияние на плод, однако их значимость не определена. Причины врожденных пороков сердца остаются до конца не выясненными. Об этом же свидетельствует отсутствие единой теории этиологии врожденных пороков сердца. Существуют филогенетическая, онтогенетическая, вирусная теории их возникновения. В настоящее время исследование причин врожденных пороков продвигается в двух направлениях: экологическом и генетическом [4, 5]. За последние десять лет появились новые данные в понимании генетических причин пороков сердца, были выявлены

Таблица 2. Заболевания беременной и врожденные пороки сердца у плода

Заболевание	Срок беременности	Врожденные пороки сердца
ОРВИ, урогенитальная инфекция Цитомегаловирусная инфекция	I триместр/до 6 нед II триместр/до 12 нед	Единственный желудочек сердца, атрезия легочной артерии
Внутриматочная инфекция, хронический эндоцервицит, кольпит		ОАВК
Цитомегаловирусная инфекция		Гипоплазия дуги аорты, коарктация аорты
ОРВИ, грипп	I и II триместр	ТМА
Инфекция мочевыводящих путей, угрожающий выкидыш, тромбоцитопения	I триместр	ДМЖП мышечный
ОРВИ, отслойка плаценты	I триместр/до 7 нед II триместр/до 17 нед	ДМЖП мышечный
ОРВИ, угрожающий выкидыш	I триместр	ТМА
ОРВИ, хронический пиелонефрит	I триместр/до 8 нед	ТМА
ОРВИ, бронхиальная астма, угроза выкидыша	II триместр/ до 17 нед III триместр/до 28 нед	ДМЖП мышечный
Артериальная гипертензия, ожирение		ДМЖП мышечный
ОРВИ, угрожающий выкидыш, многоводие	I триместр	Тетрада Фалло
Миома матки, рубец на матке, тромбоцитопения		ДМЖП мышечный

Примечание. ОАВК — открытый атриовентрикулярный канал; ДМЖП — дефект межжелудочковой перегородки; ТМА — транспозиция магистральных артерий.

конкретные генетические аномалии, ведущие к некоторым типам пороков развития. Относительно меньше информации имеется об экзогенных факторах, которые могут оказать негативное влияние на сердце плода. Согласно данным литературы, всего 20% врожденных пороков сердца могут быть объяснены известными генетическими или тератогенными причинами. Предполагается, что большая часть пороков имеет мультифакториальную природу с участием в их развитии как генетических, так и средовых факторов [4, 5]. С помощью современных молекулярно-генетических технологий (секвенирование генома) удалось показать, что в 10% случаев врожденные пороки сердца возникают в результате спонтанных генетических мутаций, которых нет у родителей, братьев и сестер [6, 7].

Трудности в оценке значимости потенциальных факторов риска объясняются и тем, что на сегодняшний день мало опубликованных отчетов больших проспективных когортных исследований по изучению экологических или других воздействий, связанных с врожденными заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Среди больших популяционных исследований «случай — контроль» известны два ретроспективных исследования: Baltimore-Washington Infant Study (США) — ретроспективный анализ с 1981 по 1989 г. и The National Public Health Institute (Финляндия) — ретроспективный анализ с 1982 по 1984 г. Результаты исследований показали наличие связи между врожденными пороками сердца и различными факторами окружающей среды. В настоящее время в США действует проект National Birth Defects Prevention Study (NBDPS). Его цель — проведение эпидемиологических исследований причин врожденных дефектов [2, 4, 6, 8].

Сложный процесс развития сердца из первичной сердечной трубки начинается с конца 3-й недели и завершается на 8-й неделе внутриутробного развития. Ряд факторов может вызывать задержку формирования сердечно-сосудистой системы на одном из этапов внутриутробного развития. Факторы, способствующие возникновению врожденных пороков сердца или других пороков развития, принято называть факторами риска. Потенциальные факторы риска, влияющие на плод, разделяют по степени риска. В целом число беременных с высоким риском врожденных пороков сердца невелико [9—11].

В проведенном нами исследовании количество беременных, имевших потенциальные факторы риска врожденных пороков сердца, составило 40,4%. Врожденные пороки сердца у плода в группах беременных с факторами риска были выявлены в 8% случаев, а без них — в 12,4%. Анализ индивидуальных факторов риска показал их низкую значимость и маловероятное влияние на развитие врожденных пороков сердца у плода.

С развитием кардиохирургии увеличилось количество беременных, перенесших ранее хирургическую коррекцию врожденных пороков сердца, в связи с чем информация о рисках их повторения становится все более актуальной [12]. При наличии семейной истории риск врожденных пороков сердца возрастает: чем более тяжелый порок сердца имеется в семье и чем больше родственников страдают врожденными пороками сердца, тем выше риск его возникновения. Некоторые пороки имеют аутосомно-доминантное наследование [10]. Однако четко не определено, насколько часто повторяется патология в семьях, уже имеющих врожденные пороки сердца. Наибольший интерес представляет исследование британских авторов, охватывающее более 6,5 тыс. беременных. В данной популяции аномалии сердца плода были диагностированы в 2,7% случаев, в том числе в 2,7%, если порок имелся у сибсов, в 2,9% — если порок был у матери и в 2,2% — если порок был у отца [4].

Значение повторного риска варьирует при различных типах несиндромальных врожденных пороков сердца с многофакторным наследованием и может достигать 10%, если страдают два сибса или более. Как правило, повторный риск возрастает, когда имеется врожденный порок сердца у матери [11]. В нашем исследовании частота врожденных пороков сердца у плода составила 2,1% в семьях, имеющих данную патологию. Чаще всего порок сердца у плода обнаруживался при наличии такового у матери или предыдущего ребенка, но этот фактор риска не был статистически достоверным.

Большой интерес представляет возраст родителей как фактор риска врожденных пороков сердца, поскольку в последнее десятилетие увеличился возраст женщин, имеющих как первую, так и повторные беременности (от 35 до 40 лет и старше). В связи с этим увеличилось количество беременных, имеющих проблемы со здоровьем. Женщины старше 35 лет имеют более высокую распространенность традиционных сердечно-сосудистых факторов риска (сахарный диабет, артериальная гипертония), по сравнению с молодыми, что может оказать негативное влияние на мать и плод [12]. По сведениям литературы, повышенный риск врожденных пороков развития может представлять как молодая, так и старшая возраст матери. Так, в работе К. Jenkins и соавт. (2007) установлен высокий риск всех врожденных пороков сердца в возрасте беременных как старше 30 лет, так и моложе 20 лет. Однако, по данным National Birth Defects Prevention Study (США), ассоциации отдельных пороков развития, включая пороки сердца, у беременных в возрасте моложе 20 лет и старше 40 лет не наблюдалось [2, 8, 13, 14]. В нашем исследовании возраст беременной старше 35 лет оказался малозначимым фактором риска.

Внешние воздействия на формирование организма ребенка преимущественно в I триместре бе-

ременности (вирусные и другие заболевания матери, алкоголизм, наркомания, применение некоторых лекарственных средств, ионизирующее излучение радиации и др.) — факторы, негативно влияющие на плод и исход беременности [2, 5]. В нашем исследовании при оценке взаимосвязи заболеваний матери, перенесенных во время беременности, с возникновением врожденного порока сердца у плода ОШ составило 2,23 (95% ДИ 1,04—4,56), что свидетельствует о вероятном влиянии данного фактора риска. Особое значение имели ОРВИ, перенесенные в I триместре. Этот факт согласуется с данными других исследователей, которые обнаружили, что заболевания матери, сопровождающиеся гипертермией (грипп, ОРВИ), особенно в I триместре, ассоциируются с obstructивными пороками правого сердца — атрезией трикуспидального или легочного клапанов, реже — с obstructивными пороками левого сердца и дефектами межжелудочковой перегородки [15].

Материнские сопутствующие заболевания — гипертония и сахарный диабет — были выявлены в 14% случаев врожденных пороков сердца у ребенка и только в 4% в контрольной группе в исследовании, проведенном в Египте. Сахарный диабет у матери был независимо связан с повышенным риском развития пороков сердца у пациентов с синдромом Дауна, а также имелась связь с применением антибиотиков и оральных контрацептивов во время беременности [16]. По данным других авторов, вредное влияние на плод оказывают прием лекарственных препаратов во время беременности, хронический алкоголизм матери. У 29—50% таких матерей рождаются дети с врожденным пороком сердца. Курение во время зачатия и беременности связывают с дефектами перегородки и obstructивными пороками правого сердца [17].

Одним из материнских факторов риска является угроза прерывания беременности, невынашивание, предшествующие выкидыши, аборт, мертворождения и др. [9, 10]. В проведенном нами исследовании связь между угрозой прерывания беременности в I триместре и врожденными пороками сердца у плода не выявлена.

Статистически достоверной связи врожденных пороков сердца у плода с применением ЭКО нами не обнаружено. Об увеличении риска пороков сер-

дца у плодов в группе ЭКО свидетельствуют данные литературы. Так, имеются указания на трехкратное увеличение распространенности пороков сердца среди таких детей [18]. В других исследованиях у 2,9% детей в группе ЭКО наблюдались тяжелые врожденные пороки сердца [19]. Обнаружено, что у близнецов из группы ЭКО имеется более высокая частота пороков сердца, чем при одноплодной беременности. Результаты метаанализа статистических данных показали, что у рожденных в результате ЭКО детей риск врожденных пороков развития возрастает в 2—4 раза [19, 20]. Предполагают, что увеличенный риск главным образом связан с особенностями состояния родителей, страдающих бесплодием и получающих длительное лечение, а не с указанным методом зачатия.

Врожденные пороки сердца часто обусловлены хромосомной патологией и сочетаются с экстракардиальными аномалиями. Так, хромосомные аномалии регистрируются у 12—13% новорожденных с пороками сердца. Частота грубых хромосомных дефектов при врожденных пороках сердца и экстракардиальных аномалиях составляет 53,1—62,6%, при изолированных врожденных пороках сердца — в среднем только 10,2% [6, 8]. Ультразвуковые маркеры хромосомных аномалий в настоящем исследовании были зарегистрированы у 8,8% беременных, они не явились статистически достоверными факторами риска рождения ребенка с врожденным пороком сердца.

Таким образом, результаты нашего исследования не показали статистически достоверной связи индивидуальных факторов риска у беременных с вероятностью врожденных пороков сердца у плода, а данные других исследований неоднозначны. Это свидетельствует о сложности прогнозирования рождения ребенка с врожденным пороком сердца. В связи с этим рекомендуется выполнение фетальной эхокардиографии всем беременным во II триместре, а при наличии факторов высокого риска — в I и II триместрах беременности [4, 10, 21]. Возможно, проведение дальнейших исследований генетических и средовых факторов риска позволит лучше понять этиологическую структуру врожденных пороков сердца и на этом основании разработать систему профилактических мероприятий, направленных на снижение риска рождения детей с данной патологией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Нарциссова Г.П., Волкова И.И., Ленко О.А и др. Результаты пренатальной диагностики патологии аорты и их роль в оказании кардиохирургической помощи новорожденным. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия 2013; 3: 29—35. (Nartsissova G.P., Volkova I.I., Lenko O.A. et al. Results of prenatal diagnostics of pathology of an aorta and their role in rendering the cardiac help to newborns. Grudnaya i serdechno-sosudistaya khirurgiya 2013; 3: 29—35.)
2. Jenkins K.J., Correa A., Feinstein J. A. et al. Noninherited Risk Factors and Congenital Cardiovascular Defects: Current Knowledge A Scientific Statement From the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young: Endorsed by the American Academy of Pediatrics. Circulation 2007; 115: 2995—3014.
3. Банержи А. Медицинская статистика понятным язы-

- ком: вводный курс. Пер. с англ. Под ред. Леонова В.П. М.: Практическая медицина 2007; 146—162. (Banerzhi A. Medical statistics clear language: the introduction course/lane from English. V.P. Leonov (ed.). Moscow: Prakticheskaya meditsina, 2007; 146—162.)
4. <http://www.meduniver.com/Кардиология>
 5. *Hinton R.B.* Genetic and Environmental Factors Contributing to Cardiovascular Malformation: A Unified Approach to Risk. *J Am Heart Assoc* 2013; 2: 3: e000292.
 6. *Fung A., Manhiot C., Naik S. et al.* Impact of Prenatal Risk Factors on Congenital Heart Disease in the Current Era. *J Am Heart Assoc* 2013; 2: e00006410.
 7. *Keeley J.* Spontaneous mutations are major cause of congenital heart disease Public release date: 2013. <http://www.eurekalert.org/>
 8. <http://www.usa.gov> National Birth Defects Prevention Study (NBDPS)
 9. Recommendation and Guidelines for Perinatal Medicine. J.M. Carrera (ed.). Barcelona 2007; 76—80.
 10. *Calomfirescu M., Calomfirescu E.* In Utero Cardiovascular Disease Diagnostics. An article from the ESCCouncil for Cardiology Practice. E-journal of Cardiology Practice 2013; 11: 13.
 11. *Blue G.M., Kirk E.P., Sholler G.F. et al.* Congenital heart disease: current knowledge about causes and inheritance. *Med J Aust* 2012; 197: 3: 155—159.
 12. *Maroo A., Raymond R.* Pregnancy and Heart Disease. 2013. <http://www.clevelandclinicmeded.com/>
 12. *Keeley J.* Spontaneous mutations are major cause of congenital heart disease Public release date: 2013. <http://www.eurekalert.org/>
 13. *Gill S.K., Broussard C., Devine O. et al.* Association between maternal age and birth defects of unknown etiology: United States, 1997—2007. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2012; 946: 12: 1010—1018.
 14. *Hinze A., Kutty S., Sayles H. et al.* Reproductive and Contraceptive Counseling Received by Adult Women with Congenital Heart Disease: A Risk-based Analysis. *Congenital Heart Disease* 2013; 8: 1: 20—31.
 15. *Botto L.D., Lynberg M.C., Erickson J.D.* Congenital heart defects, maternal febrile illness, and multivitamin use: a population-based study. *Epidemiology* 2001; 12: 5: 485—490.
 16. *Haq F.U., Jalil F., Hashmi S. et al.* Risk factors predisposing to congenital heart defects. *Ann Pediat Cardiol* 2011; 4: 2: 117—121.
 17. *Malik S., Cleves M.A., Honein M.A. et al.* Maternal smoking and congenital heart defects. *Pediatrics* 2008; 121: 4: 810—816.
 18. *Rychik J., Ayres N., Cuneo B. et al.* American Society of Echocardiography Guidelines and Standards for Performance of the Fetal Echocardiogram A statement of the Pediatric Council of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; 17: 803—810.
 19. *Zech N.H., Rubner P., Wissner J. et al.* Cardiac malformation rate: a link to embryo-culture in medium containing serum? *Open Reproduct Sci J* 2008; 1: 22—27.
 20. *Bahtiyar M.O.* Congenital Heart Defects Increasing Among IVF Twins. 2008. <http://www.sciencedaily.com/releases/>
 21. *Горбатов Ю.Н., Синельников Ю.С., Прохоров С.Н. и др.* Оптимизация лечения пациентов с транспозицией магистральных артерий. Патология кровообращения и кардиохирургия 2009; 3: 3—8. (Gorbatykh J.N., Sinelnikov J.S., Prokhorov S.N. et al. Optimization of treatment of patients with a transposition of the great arteries. *Patologiya krovoobrashheniya i kardiokhirurgiya* 2009; 3: 3—8.)

Поступила 11.03.14