

Джаманкулова Ф.С., Сорокин А.А., Эшалиева А.С., Кибец Е.А., Назаралиева С.Б.

**АЯЛДАРДАГЫ ТҮЙҮЛДҮКТҮН ТУБАСА КЕМТИКТЕРИНИН
ӨНҮГҮШҮНҮН ТОБОКЕЛДИК ФАКТОРЛОРУНА БАА БЕРҮҮ
ЖАНА АЛАРДЫ АНТЕНАТАЛДЫК БОЛЖОЛДОО**

Джаманкулова Ф.С., Сорокин А.А., Эшалиева А.С., Кибец Е.А., Назаралиева С.Б.

**ОЦЕНКА ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ
ПЛОДОВ У ЖЕНЩИН И ИХ АНТЕНАТАЛЬНОЕ ПРОГНОЗИРОВАНИЕ**

F. Djamankulova, A. Sorokin, A. Eshalieva, E. Kibets, S. Nazaralieva

**ASSESSMENT OF RISK FACTORS FOR THE DEVELOPMENT
OF CONGENITAL FETAL MALFORMATIONS IN WOMEN
AND THEIR ANTENATAL PREDICTION**

УДК: 618.2: 616.36-002

Бул макалада түйүлдүктүн тубаса кемтиктеринин пайда болушунда аялдардын тобокелдик факторлорунун логистикалык-регрессиялык анализинин натыйжалары берилген. Изилдөө "кейс-контролдүк" методуна ылайык материалдардын келечектүү топтому менен ретроспективдүү изилдөөгө негизделген. №1, № 6, № 18 ҮМБ (кош бойлуу аялдардын жеке карталары) жана № 2 төрөт үйү, ШПБ жана КР Энеликти жана баланы коргоо улуттук борбору (төрөт тарыхы жана жаңы төрөлгөн балдардын өнүгүүсү тарыхы) материалдарынын негизинде келечектүү материал топтому жүргүзүлдү. Изилдөөнүн материалы 20 жаштан 45 жашка чейинки 835 аял, 835 түйүлдүк жана жаңы төрөлгөн бала (тирүү жана өлүү төрөлгөн). Негизги топту түйүлдүктүн жана жаңы төрөлгөн ымыркайларынын тубаса кемтиги бар 629 аял жана түйүлдүктүн жана жаңы төрөлгөн ымыркайлардын өнүгүүсүндө патологиясы жок 206 аял түздү. Аялдарда түйүлдүктүн тубаса кемтиктеринин пайда болушуна көмөктөшүүчү божомолдоочулардын комплекси белгиленген: фоллий кислотасы менен профилактиканын жоктугу, кош бойлуулуктун эрте мезгилиндеги ОРВИ, кош бойлуулукка чейинки аз кандуулук, кышында же жайында боюна бүтүшү, фоллий кислотасын кеч кабыл алуу. Аялдарда түйүлдүгүнүн тубаса кемтигин антенаталдык мезгилде жеке ыктымалдыгын аныктоо үчүн прогнозтикалык модели иштелип чыгарылган.

Негизги сөздөр: тубаса кемтиктер, түйүлдүк, ымыркайлар, аялдар, тобокелдик факторлору, антенаталдык болжолдоо, предикторлор, бинардык логистикалык регрессия

В данной статье представлены результаты логистически-регрессионного анализа факторов риска женщин в возникновении врожденных пороков развития у плодов. Основу исследования составил ретроспективное исследование с проспективным набором материала по методу «случай-контроль». Проспективный набор материала проведен по материалам ЦСМ № 1, № 6, № 18 (индивидуальные карты беременных) и родильного учреждения № 2, ГПЦ и КРД НЦОМид (истории родов и истории развития новорожденных). Материалом исследования послужили 835 женщин от 20 до 45 лет с 835 плодами и новорожденными (живо- и мертворожденные). Основную группу составили 629 женщин с врожденными пороками развития плодов и новорожденных, а контрольную группу 206 женщин с плодами и новорожденными без патологии в развитии. Установлены совокупность предикторов у женщин, способствующих возникновению врожденных пороков развития плодов: отсутствие профилактики фоллиевой кислотой, ОРВИ с лихорадкой в раннем сроке беременности, анемия до беременности, зачатие в зимний или летний пе-

риод, поздний прием фолиевой кислоты. Разработана прогностическая модель для определения индивидуальной вероятности возникновения врожденных пороков развития плодов у женщин в антенатальном периоде.

Ключевые слова: врожденные пороки развития, плод, новорожденные, женщины, факторы риска, антенатальное прогнозирование, предикторы, бинарная логистическая регрессия.

This article presents the results of a logistic-regression analysis of risk factors for women in the occurrence of congenital malformations in fetuses. The study was based on a retrospective study with a prospective set of material using the "case-control" method. A prospective set of material was carried out on the basis of materials from FMC №1, №6, № 18 (individual cards of pregnant women) and maternity hospital № 2, CPC and KRD NCMaCC (birth histories and developmental histories of newborns). The material of the study was 835 women from 20 to 45 years old with 835 fetuses and newborns (live and stillborn). The main group consisted of 629 women with congenital malformations of fetuses and newborns, and the control group 206 women with fetuses and newborns without pathology in the development. A set of predictors in women, contributing to the occurrence of congenital fetal malformations, was established: lack of prophylaxis with folic acid, ARVI with fever in early pregnancy, anemia before pregnancy, conception in winter or summer, late intake of folic acid.

Key words: congenital malformations, fetuses, newborns, women, risk factors, antenatal prediction, predictors, binary logistic regression.

Актуальность. В Кыргызстане проблема рождения детей с врожденными и наследственными заболеваниями особенно актуальна, так как страна характеризуется относительно высоким уровнем рождаемости и младенческой смертности. В структуре причин младенческой смертности с 2013 г. врожденные пороки развития (ВПР) занимают 2-е место (15,0%). Высокий уровень заболеваемости и инвалидности детей по причине пороков развития. Так, заболеваемость детей от 0 до 14 лет врожденными пороками развития за 2016 г. составила 165,4 на 100 000, а инвалидность 21,9. Анализ инвалидности при врожденных аномалиях показал устойчивый рост данной патологии в 1,6 раза [1]. В последние годы в стране прослеживается тенденция к увеличению числа ВПР детей, что, очевидно, связано с много-

образом и разнообразным сочетанием факторов риска. Причинами развития ВПР могут быть, как генетические дефекты, так и нарушения онтогенеза, вызванные воздействием внешних мутагенных факторов во время беременности [2,3,4,5,6,7,8,9]. Несмотря на возможность предупреждения формирования врожденных пороков развития на этапе прегравидарной подготовки и антенатального наблюдения, методы их прогнозирования недостаточно информативны. Поэтому изучение влияния факторов с оценкой ранговой значимости риска и возможности антенатального прогнозирования врожденных пороков развития плода является актуальным.

Цель исследования - выявление статистически значимых факторов риска развития ВПР плодов у женщин для проведения антенатального прогнозирования данной патологии.

Материал и методы исследования. Основу настоящего исследования составил ретроспективное исследование с проспективным набором материала по методу «случай-контроль» за период 2007-2014 гг. Проспективный набор материала проведен по материалам ЦСМ №1, №6, №18 (индивидуальные карты беременных) и родильного учреждения № 2, ГПЦ и КРД НЦОМид (истории родов и истории развития новорожденных). Материалом исследования послужили 835 женщин от 20 до 45 лет с 835 плодами и новорожденными (живо- и мертворожденные). Основную группу составили 629 женщин с врожденными пороками развития плодов и новорожденных и 206 женщин без патологии в развитии плодами и новорожденными.

Для выявления медико-социальных факторов риска все беременные прошли анкетирование (возраст, профессия, перенесенные заболевания, акушерский анамнез, прегравидарная подготовка, антенатальное наблюдение), а также клиничко-лабораторное, инструментальное обследование. Проведены оценка соматического, гинекологического здоровья и акушерского анамнеза у женщин.

Статистический анализ исследования осуществлялся с использованием программы IBM SPSS Statistics 16. Метод логистической регрессии является одним из адекватных методов анализа связей. Компьютерная программа, позволяющая прогнозировать вероятность возникновения врожденных пороков развития плодов и новорожденных у женщин на этапе антенатального наблюдения, которые применимы в практической работе является актуальной. В качестве потенциальных предикторов нами использованы данные анамнеза и клиничко-лабораторных исследований, которые входят в стандарт пренатального скрининга. В качестве зависимой переменной применялся показатель «врожденный порок развития», который имеет две градации «есть» и «нет».

В качестве независимых переменных выступали множество факторов риска развития врожденных пороков. К факториальным (причинным) показателям отнесены социально-биологические, социально-гигиенические, медицинские (включающие данные наследственного, соматического, гинекологического, акушерского анамнеза, а также результаты УЗИ, ПЦР, ИФА и биохимических исследований), а также техногенные и сезонные характеристики.

С помощью бинарного логистического регрессионного анализа у женщин исследуемых групп определены наиболее значимые факторы вероятности возникновения врожденных пороков развития плодов. Наличие статистически значимых связей между качественными и количественными признаками обосновало формирование спектра потенциальных предикторов для уравнений логистической регрессии. Определение силы связи предикторов у женщин с формированием ВПР плодов проведен путем расчета критериев хи-квадрат и V - Крамера. В качестве согласия реального распределения факторов риска по отдельным градациям признака и прогноза на основе уравнения логистической регрессии использовался процент правильной переклассификации, а также величина коэффициента связи Д-Зоммера. Изучение взаимосвязи между одним качественным признаком, выступающим в роли зависимого предиктора и независимых предикторов проводился пошаговым методом с включением и исключением предикторов. Проводилось ранжирование признаков в соответствии с их вкладом в модель. Определялся относительный вклад отдельных предикторов величиной статистики Вальда и величиной стандартизованного коэффициента регрессии. Оценки результатов уравнений логистической регрессии представлены набором коэффициентов регрессии (достигнутые уровни значимости для каждого коэффициента), а также оценкой показателей фактической и теоретической принадлежности пациента к той или иной из групп. При показателе согласия ближе к 100%, определяли сильные связи признаков с количественными признаками, которые вошли в уравнение логистической регрессии. Критический уровень статистической значимости показателей принимался от $p \leq 0,05$ до $p \leq 0,001$.

Результаты и обсуждение собственного исследования. В результате мультирегрессионного анализа из всей совокупности изучаемых факторов риска возникновения врожденных пороков развития у плодов, выявлены независимые связи следующих 9 потенциальных факторов риска (предикторы): жительница села (ОШ=4,11, 95% ДИ: 2,94 – 5,75, $p \leq 0,05$), рабочая профессия (ОШ=1,98, 95% ДИ: 1,27 – 3,10, $p < 0,05$), отсутствие профилактики фолиевой кислотой (ОШ=15,16, 95% ДИ: 7,35-31,31, $p < 0,001$) и поздний прием фолиевой кислоты (ОШ=3,35, 95%

ДИ: 2,29-4,88, $p < 0,001$), заболевание женщины анемией до беременности (ОШ=4,75, 95% ДИ: 2,51 – 8,99, $p < 0,001$), заболевание женщины во время беременности ОРВИ с лихорадкой (ОШ=20,0, 95% ДИ: 2,75 – 45,7, $p < 0,001$), сезон зачатия в зимний (ОШ=1,81, 95% ДИ: 1,22 – 2,68, $p < 0,01$) или летний (ОШ=1,48, 95% ДИ: 0,99 – 2,20, $p \leq 0,05$) периоды. Для определения меры связанности, вышеуказанных предикторов с вероятностью возникновения ВПР плодов, проведен расчет критериев хи-квадрат и V Крамера. При этом нами определены 6 предикторов, имеющих силу взаимосвязи. Согласно таблице 1, по-

лученная величина χ^2 варьирует от 3,742 ($p < 0,05$) до 235,076 ($p < 0,001$). Показатели критерия V Крамера колеблются от 0,067 до 0,648, т.е. от незначительной до сильной силы взаимосвязи. Следовательно, есть основания отвергнуть нулевую гипотезу об отсутствии риска изучаемых факторов в возникновении ВПР плода, и полагать о статистической значимости взаимосвязи.

Результаты оценки взаимосвязи выявленных прогностических предикторов с вероятностью возникновения врожденных пороков развития плода представлены в таблице 1.

Таблица 1

Оценка предикторов прогнозирования ВПР плода

№	Предикторы	критерий χ^2	p	критерий V Крамера	Сила взаимосвязи
1.	Отсутствие профилактики фолиевой кислотой	235.076	0.000	0,648	сильная
2.	Поздняя профилактика фолиевой кислотой	59.112	0.000	0,239	средняя
3.	Анемия до беременности	27.161	0.000	0,180	слабая
4.	ОРВИ с лихорадкой в раннем сроке гестации	73.379	0.000	0,144	слабая
5.	Зачатие зимой	9.039	0.003	0,106	слабая
6.	Зачатие летом	3.742	0.037	0,067	несущественная

Как видно из таблицы, имеется существенная связь вероятности возникновения врожденных пороков развития плода при отсутствии профилактики фолиевой кислотой. Средняя связь определена с таким предиктором, как поздняя профилактика фолиевой кислотой. Слабая связь установлена с анемией до беременности, заболеванием женщины во время беременности ОРВИ с лихорадкой в раннем сроке гестации и сезоном зачатия в зимний период. Не существенная связь установлена с сезоном зачатия в летний период. Проведенный анализ показал наличие положительных связей между исследуемыми предикторами беременных женщин и вероятностью возникновения врожденных пороков развития плодов с различной силой взаимосвязи. Возможное влияние указанных предикторов, подтвержденное вышеуказанными критериями на вероятность возникновения ВПР плода, представлено достоверными прямыми связями.

Разработка прогностической модели вероятности возникновения врожденных пороков развития плода у женщин и оценка ее значимости. Изучение множества различных вариантов моделей

позволило остановиться на следующем варианте, как наилучшем с точки зрения правильности классификации и коэффициента связи D-Зоммера. Метод включения предикторов Forward Conditional. Основные параметры модели представлены в табл. 2. При этом, совпадение факта и расчета по градациям классификационной переменной было обеспечено в 91,1% случаев (Concordant). Коэффициент связи D-Зоммера составил 0.629, что предполагает о существенной (средней) связи изучаемых показателей. Уровень значимости теста составил $p=0,001$.

В результате пошагового отбора переменных итоговую значимую модель составили 6 предикторов, которые статистически значимо ($p \leq 0,001$) взаимосвязаны с зависимой переменной (ВПР). Высокие значения модулей стандартизованных коэффициентов установлены у следующих предикторов: отсутствие и поздняя профилактика фолиевой кислотой, анемия до беременности, заболевание женщины во время беременности ОРВИ с лихорадкой в раннем сроке гестации, сезон зачатия в зимний или летний периоды. Итогом стало построение уравнения регрессии, куда вошли вышеуказанные предикторы.

Таблица 2

Основные характеристики предикторов логистической модели

Предикторы	Коэффициент уравнения регрессии	Стандартная ошибка	Статистика Вальда X^2	Степень свободы	Уровень значимости (p)	Exp (B)	95% Доверительный интервал для Exp (B)	
							нижний	верхний
Отсутствие приема фолиевой кислоты	2.930	.244	144.409	1	.000	18.720	11.609	30.186
ОРВИ с лихорадкой в раннем сроке гестации	2.751	1.068	6.628	1	.000	15.654	11.928	27.080
Поздний прием фолиевой кислоты	0.666	.257	6.729	1	.009	1.946	1.177	3.218
Анемия до беременности	1.450	.215	45.599	1	.000	4.262	2.798	6.491
Зачатие зимой	0.721	.260	7.691	1	.006	2.057	1.236	3.423
Зачатие летом	0.650	.266	5.930	1	.014	1.916	1.138	3.226
Константа	-2.137	.304	49.579	1	.000	.118		

Используя значения коэффициентов регрессии, соответствующих предикторов, указанные в таблице 2 получено следующее регрессионное уравнение (прогностическая модель 1):

$$z = -2,137 + 2,930 \times \text{отсутствие приема фолиевой кислоты (1 или 0)} + 2,751 \times \text{ОРВИ с лихорадкой в раннем сроке гестации (1 или 0)} + 1,450 \times \text{анемия до беременности (1 или 0)} + 0,666 \times \text{поздний прием фолиевой кислоты (1 или 0)} + 0,721 \times \text{зачатие зимой (1 или 0)} + 0,650 \times \text{зачатие летом (1 или 0)} \quad (1)$$

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

На следующем этапе использована регрессионная функция (2) для вычисления вероятности возник-

новения ВПР плода, которая представлена следующим образом:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-z}} \quad (2)$$

где p – вероятность возникновения ВПР плода; e – основание натурального логарифма ($e=2,718$). При значении $p < 0,5$ констатировали вероятность низкого риска и возможности реализации развития врожденных пороков, а при значении $p \geq 0,5$ делали вывод о вероятности высокого риска развития врожденных пороков у плода.

Наилучшая с точки зрения правильности классификации модели и результаты классификации предсказаний прогностической модели представлены в таблице 3.

Таблица 3

Таблица классификации предсказаний ВПР

Исследуемые группы	Всего	Предсказанные				
		наличие ВПР		отсутствие ВПР		процент правильных предсказаний
		n	%	n	%	
Основная	629	563	89,5	66	10,5	89,5
Контрольная	206	75	36,4	131	63,6	63,6
Общая доля	835	638		197		83,1

В итоге нами получена прогностическая модель, имеющая чувствительность равной 89,5%, со специфичностью – 63,6% и диагностической точностью 83,1%. Вероятность ложноотрицательного результата составила 10,5%. Указанное свидетельствует о

достаточно хорошей доказательности прогностической модели. По экспертной шкале, по которой можно судить о качестве модели, значение ROC площади равная 0,76 соответствует «хорошему» качеству» (рис. 1).

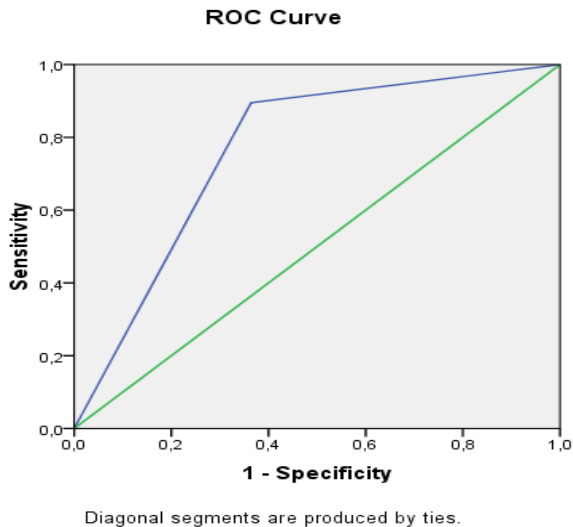


Рис. 1. ROC кривая.

Установленная площадь ROC кривой, является подтверждением информативности прогностической модели, и может быть использована в практике врачей. Высокий процент предсказания высокого риска и возможности реализации врожденных пороков развития, а также установление высокого процента прогностической точности позволяют предположить, что модель может прогнозировать возможность реализации врожденных пороков развития и определить необходимость верификации диагноза, более углубленными методами пренатального скрининга (УЗИ, определение биохимических маркеров и медико-генетические исследования).

Таким образом, согласно результатам логистически-регрессионного анализа установлены следующие наиболее значимые предикторы вероятности возникновения врожденных пороков развития плодов у женщин: отсутствие приема фолиевой кислоты, анемия до беременности, ОРВИ с лихорадкой в раннем сроке беременности, поздний прием фолиевой кислоты, зачатие в зимний или летний период. Результаты настоящего исследования свидетельствуют о наличии статистически значимых связей между вышеуказанными предикторами и вероятностью возникновения врожденных пороков развития плодов у женщин.

Полученная нами совокупность предикторов, способствующая индивидуальной вероятности возникновения врожденных пороков развития плодов у женщин, в доступной нам литературе не установлена.

Расчет вероятности возникновения врожденных пороков развития плода у женщин с использованием прогностической модели показаны на примерах наблюдений следующих пациенток:

1. Пациентка Р.Б., 29 лет, жительница села, домохозяйка. Беременность 4-я, роды - 4е, под антенатальным наблюдением не состояла, соответственно не принимала фолиевую кислоту. Экстрагенитальные заболевания: хроническая анемия. Гинекологическое заболевание: левосторонний сальпингоофорит. Последний мenses – 15.08 (летом). А в октябре, в сроке 6 недель беременности перенесла ОРВИ с повышением температуры тела до 39,7. Впервые в сроке 32 недели беременности на УЗИ выявлен ВПР ЦНС – гидроцефалия и spina bifida плода.

У нее установлены следующие предикторы с соответствующими значениями:

- анемия = 1,450;
- отсутствие приема фолиевой кислоты = 2,930;
- ОРВИ с лихорадкой в раннем сроке гестации = 2,751;
- зачатие летом = 0,650.

Подставив полученные значения переменных в логистическое уравнение 2: $z = -2,137 + 2,930 + 2,751 + 1,450 + 0,650 = 5,644$ нами рассчитана вероятность возникновения ВПР плода у женщин: $p = 1,0$.

Вероятность возникновения ВПР плода $p > 0,5$, т.е. высокий риск.

Беременность у данной женщины прервана путем индукции. Родился ребенок женского пола с массой = 1957 грамм, по шкале Апгар 1/0 баллов, с признаками ВПР ЦНС - гидроцефалия и spina bifida.

2. Пациентка А.А., 19 лет, жительница села, домохозяйка. Беременность 1-я, желанная. Последний мenses - 10.08 (летом). На учете не состояла. Фолиевую кислоту не принимала. Перенесенные экстрагенитальные заболевания отрицает. В сроке 6 недель беременности перенесла ОРВИ с повышением температуры тела до 39,8. В сроке 17 недель беременности впервые прошла УЗИ. При этом выявлен ВПР ЦНС – акrania и грыжа спинного мозга плода.

У беременной установлены следующие предикторы с соответствующими значениями:

- ОРВИ с лихорадкой в раннем сроке гестации = 2,751;
- отсутствие приема фолиевой кислоты = 2,930;
- зачатие летом = 0,650.

Подставив полученные значения переменных в логистическое уравнение 2: $z = -2,137 + 2,930 + 2,751 + 1,450 + 0,650 = 4,193$ нами рассчитана вероятность возникновения ВПР плода у женщин: $p = 0,996$.

Вероятность возникновения ВПР плода $p > 0,5$, т.е. высокий риск.

Беременность у данной женщины прервана путем медикаментозного аборта. Родился плод 350,0 грамм с ВПР ЦНС. Патологоанатомическим исследованием подтвержден ВПР ЦНС плода (акrania и грыжа спинного мозга).

3. Пациентка К.Э., 34 года, жительница города, медицинская сестра. Беременность 5-я, желанная, роды 4-е. Последний mensis - 05.01. (зимой). На учет встала поздно и не принимала фолиевую кислоту. Экстрагенитальные заболевания: анемия. Течение беременности осложнилось многоводием.

У беременной установлены следующие предикторы с соответствующими значениями:

- отсутствие приема фолиевой кислоты = 2,930;
- анемия = 1,450;
- зачатие зимой = 0,721.

Подставив полученные значения переменных в логистическое уравнение 2 нами рассчитана вероятность возникновения ВПР плода у женщин:

$$z = -2,137 + 2,930 + 1,450 + 0 + 0 + 0,721 + 0 = 2,964; p = 0,8.$$

Вероятность возникновения ВПР плода $p > 0,5$, т.е. высокий риск.

Беременность у данной женщины завершилась в сроке 32 недель рождением недоношенного ребенка мужского пола по шкале Апгар 1/0 баллов, массой 1595 грамм с врожденным пороком развития лимфатической системы.

4. Пациентка Б.Б., 22 года, жительница города, домохозяйка. Беременность 1-я, желанная. Последний mensis - 08.02 (зимой). На учете состояла и принимала с 4-х недель беременности фолиевую кислоту и йодомарин. Экстрагенитальные заболевания: диффузное увеличение щитовидной железы 1-степени, хронический пиелонефрит. Течение беременности осложнилось обострением хронического пиелонефрита, анемией (Hb=89 г/л).

У беременной установлены следующие предикторы с соответствующим значением:

- зачатие зимой = 0,721.

Подставив полученные значения переменных в логистическое уравнение 2: $z = -2,137 + 0 + 0 + 0 + 0 + 0,721 + 0 = -1,416$ нами рассчитана вероятность возникновения ВПР плода у женщин: $p = 0,2$.

Вероятность возникновения ВПР плода $p < 0,5$, т.е. низкий риск.

Беременность у данной женщины завершилась в сроке 41 недель рождением доношенного ребенка женского пола по шкале Апгар 7/8 баллов, массой 3516 гр., без признаков врожденного порока развития.

Заключение. Мультирегрессионный анализ позволил выявить совокупность предикторов, способствующих возникновению врожденных пороков развития плодов у женщин. Таковыми оказались отсутствие профилактики фолиевой кислотой, анемия до беременности, ОРВИ с лихорадкой в раннем сроке бе-

ременности, поздний прием фолиевой кислоты, зачатие в зимний или летний период. Связь, возникновения врожденных пороков развития плода с вышеуказанными предикторами, подтверждены высокими статистическими характеристиками. Разработанная прогностическая модель позволяет прогнозировать вероятность возникновения врожденных пороков развития плодов у женщин в раннем антенатальном периоде. Представленные доказательные характеристики модели позволяют рекомендовать ее при разработке (региональных) профилактических мер у беременных женщин группы высокого риска по возникновению врожденных пороков развития плодов.

Литература:

1. Самигуллина А.Э. Анализ инвалидности при врожденных аномалиях в Кыргызской Республике [Текст] / А.Э. Самигуллина, Э.М. МаксUTOва, В.В. Жихарева // Педиатрия. - 2017. - № 2. С. 182-186.
2. Алдашева Н. М. Влияние средовых факторов на частоту врожденных пороков развития уплодов [Текст] / Н.М. Алдашева, А.В. Лобзова, Т.В. Кузнецова // Физиология, морфология и патология человека и животных в условиях Кыргызстана. - Бишкек, 2008. №8. С. 381-386.
3. Антонов, И.В. Роль экзогенных факторов и формирование врожденных пороков развития плода [Текст] / И.В. Антонов, Е.В. Богачева // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2010. - Т. 9, № 6. С. 63-68.
4. Григорьева О.В. Влияние экологической обстановки на распространенность врожденных пороков развития новорожденных в различных регионах Крыма [Текст] / О.В. Григорьева, С.Э. Шибанов // Вестник гигиены и эпидемиологии. - 2003. - Т. 7, № 1. С. 17-21.
5. Дегтярев Ю.Г. Факторы риска в возникновении врожденных пороков развития [Текст] / Ю. Г. Дегтярев // Мед. журнал. - Минск, 2014. С. 4-10.
6. Мазур Л.И. Медико-социальные аспекты формирования врожденных пороков развития плода [Текст] / Л.И.Мазур, О.А. Абрамова // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. - 2009. - Т.11, №1. С. 890-894.
7. Умарбаева Д.А. Клинико-морфометрические изменения плаценты при врожденных пороках развития плода [Текст]: автореф. Дис. канд. мед. наук / Д.А. Умарбаева. - Бишкек, 2012. - 22 с.
8. Устинова О.Ю. Влияние факторов среды обитания на формирование врожденных аномалий развития у детей, проживающих в зоне воздействия предприятий нефтеперерабатывающего комплекса [Текст] / О.Ю. Устинова, И.А. Пермяков // Вестник Пермского университета. - 2012. № 1. - С. 64-67.
9. Черняева Т.К. Влияние химического загрязнения окружающей среды на риск развития врожденных аномалий [Текст] / Т.К. Черняева, Н.А. Тихомирова // Медицинский альманах. - 2009. - № 2. С. 176-177.
10. Джаманкулова Ф.С. Современные представления о влиянии перинатальной инфекции на плод. / Наука, новые технологии и инновации Кыргызстана. 2016. №. 5. С.79-83.