

# CONGENITAL HEART DEFECTS IN CHILDREN: PREVALENCE, DEVELOPMENT FACTORS, PRINCIPLES OF PREVENTION AND SCREENING

Akhmedova D.I.<sup>1</sup> Sotvoldieva M.Sh.<sup>2</sup> 

1. Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent, Uzbekistan

2. Andijan State Medical Institute, Andijan, Uzbekistan.

OPEN ACCESS  
*IJSP***Correspondence**Akhmedova D.I., Tashkent  
Pediatric Medical Institute,  
Tashkent, Uzbekistan.e-mail: [diloromahmedova@  
mail.ru](mailto:diloromahmedova@mail.ru)**Received:** 10 January 2024**Revised:** 16 January 2024**Accepted:** 20 January 2024**Published:** 31 January 2024**Funding source for publication:**Andijan state medical institute and  
I-EDU GROUP LLC.**Publisher's Note:** IJSP stays  
neutral with regard to jurisdictional  
claims in published maps and  
institutional affiliations.**Copyright:** © 2022 by the  
authors. Licensee IJSP, Andijan,  
Uzbekistan. This article is an open  
access article distributed under  
the terms and conditions of the  
Creative Commons Attribution  
(CC BY-NC-ND) license ([https://  
creativecommons.org/licenses/by-  
nc-nd/4.0/](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)).

**Annotation.** This review article is devoted to the current problem of pediatric and adolescent cardiology - congenital heart defects in children. Based on extensive modern domestic and foreign literature, issues of epidemiology, developmental risk factors, problems of somatic health, cognitive development and psycho-social status of children with congenital heart disease, methods of early diagnosis, principles of prevention and rehabilitation are analyzed. Modern molecular genetic aspects of the pathogenesis of congenital heart disease are covered. The importance of socio-biological, socio-economic and environmental factors in the development and prognosis of congenital heart disease is presented. The summary points to the value of screening women of childbearing age, fetus and newborn (ultrasound, biochemical) for the presence of placental markers that help predict the risk of developing chromosomal abnormalities, etc. The importance and need for neonatal screening for critical congenital heart defects, as well as a team approach, is noted with the participation of all specialists in the development of personalized methods of treatment and rehabilitation of children with congenital heart disease, which will allow the correct organization of appropriate assistance to children of this contingent in the early stages and after surgical treatment and will lead to a reduction in child mortality and morbidity.

**Key words:** congenital heart defects, prevalence, development factors, screening, prevention.

Врожденные заболевания, являясь причиной большого количества эмбриональных и плодовых смертей, занимают лидирующие позиции в структуре детской заболеваемости, инвалидности и смертности и представляют важнейшую медицинскую и социальную проблему во всех странах мира. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), «... от врожденных заболеваний в течение первых 28 дней жизни ежегодно умирают 240 000 новорожденных детей, а также 170 000 детей в возрасте от одного месяца до пяти лет. Данные заболевания могут приводить к длительной инвалидности, что оказывает значительное воздействие как на отдельных людей, их семьи, так и на системы здравоохранения и общество. По мере снижения уровня смертности новорожденных и детей в возрасте до пяти лет доля врожденных заболеваний среди причин смерти новорожденных и детей в возрасте до пяти лет возрастает. К наиболее тяжелым врожденным заболеваниям относятся пороки сердца, дефекты нервной трубки и синдром Дауна» [78].

Врожденные пороки сердца (ВПС) — это обширная нозологически разнообразная группа врожденных аномалий, развитие которых определяется комплексным взаимодействием средовых и генетических факторов. ВПС являются важной медико-социальной проблемой детской и подростковой кардиологии. По частоте встречаемости они занимают третье место после врожденных пороков опорно-двигательного аппарата и центральной нервной системы [5]. Среди всех пороков развития ВПС (с учетом случаев внутриутробной смерти плода и ранних выкидышей) составляют 40 % [20]. За последнее столетие в мире наблюдался рост распространенности ВПС с 0,6 в 1930–1934 гг. до 8–9,1 случаев на 1000 живорожденных после 1995 г. [4], а по опубликованным в 2021 году данным Европейского регистра врожденных пороков развития EUROCAT, частота ВПС составляет около 2,5 % от всех новорожденных [68]. В США, Японии, Швеции, России ежегодно рождается в среднем 0,7-0,8% детей с ВПС. В Северной Америке ВПС являются причиной смерти у 37% младенцев, в Западной Европе – у 45%. По данным рандомизированных исследований, проведенных в США и Великобритании, при естественном течении ВПС к концу 1 года жизни погибают более 70% детей, в первые недели жизни – 20%, в первый месяц – до 27% [36]. Большинство ВПС, особенно множественных и тяжелых, приводит к ранней инвалидизации и смерти детей. В связи с этим, для своевременного планирования хирургической коррекции порока и лечеб-

но-профилактических мероприятий большое значение имеет мониторинг динамики показателей, а также анализ тенденций роста или снижения распространенности и заболеваемости ВПС у детей на региональном уровне.

По разным данным, показатели распространенности ВПС у детей в начале 2000 годов значительно варьировали и составляли от 4 до 50 случаев на 1000 живорожденных [49], что объясняется разными критериями их оценки. Частота ВПС средней тяжести и тяжелых форм среди детей США составляла около 6 случаев на 1000 живорожденных и увеличивалась до 19/1000 при включении детей с двустворчатый аортальным клапаном и до 75/1000 - при учете точечных мышечных дефектов межжелудочковой перегородки (ДМЖП) [49]. В течение последних лет отмечается некоторая стабилизация значений этого показателя, и в мире ежегодно рождается около 1,5 млн. детей с ВПС [8]. По данным EUROCAT, в период 2010–2014 гг. распространенность всех ВПС составляла 8,1, в т. ч. тяжелых проявлений — 2,2 на 1000 новорожденных [38]. Распространенность тяжелых ВПС с течением времени также увеличивалась, что, вероятно, связано, с улучшением методов диагностики ВПС и предотвращением случаев антенатальной и младенческой смертности. Так, результаты исследования, охватывающего период 1985–2000 гг., показали увеличение доли тяжелых ВПС в детской популяции на 22% [59]. Аналогичная тенденция наблюдалась и в последующие годы (данные 2014 года) [10]. Имеются географические различия распространенности ВПС среди живорожденных в мире, самая высокая наблюдалась в странах Азии и составляла 9,3/1000 [76]. В Китае распространенность ВПС, по данным на 2009 г., составляла 8,2/1000 человек, из них среди живорожденных — 6,7, а среди мертворожденных — до 168,8 [80]. Наиболее частыми ВПС были дефект межпредсердной перегородки (ДМПП), открытый аортальный проток (ОАП) и дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП), которые составили соответственно - 34%, 24% и 11% [80]. В Индии в 2014 г. распространенность ВПС была 19/1000 новорожденных, в т. ч. ДМЖП (33%), ДМПП (19%), тетрада Фалло (16%) [28]. В Саудовской Аравии (по данным 1993–2003 гг.) распространенность ВПС составляла 2,1 до 10,7/1000, среди которых наиболее часто отмечались ДМЖП (30–40%), ДМПП (9–18%) и стеноз клапана легочной артерии (6–12%). В целом частота тяжелых ВПС составляла приблизительно 5,4/1000 живорожденных в год [24]. В Европе распространенность ВПС на 2011 г. составляла 6,9/1000 живорожденных, в странах Северной Америки — 8,2/1000 живорожденных [76]. Наиболее распространенными ВПС у детей являлись ДМЖП, ДМПП, пороки клапана легочной артерии и ОАП [65].

Прогнозируется дальнейший рост распространенности ВПС, что может быть обусловлено также совершенствованием диагностических методик, повышением квалификации специалистов ультразвуковой диагностики и высокотехнологичных визуализирующих технологий [46]. Так, в докладе Американской кардиологической ассоциации (American Heart Association, АНА) было отмечено, что в США в 2017 г. ожидалось рождение минимум 40 000 детей с ВПС, что составляет 1% новорожденных. Из них около 25% живорожденных, или 2,4/1000 с тяжелыми ВПС, которым будут необходимы инвазивные методы лечения в течение первого года жизни [65]. Увеличению доли детей с ВПС способствуют и современные методики оперативного лечения, которые обеспечивают выживание детей практически со всеми дефектами [46] и, как следствие, увеличение подростков и взрослых с оперированными ВПС [55].

Имеется большое количество национальных регистров по учету случаев заболеваемости врожденными аномалиями развития, в т. ч. ВПС. В настоящее время имеются две международные системы мониторинга регистров по наблюдению и исследованию врожденных дефектов: The International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research ICBDSR or Clearinghouse и EUROCAT. В состав ICBDSM входят 47 региональных регистров из 36 стран Европы, Азии, Америки и Африки [52]; EUROCAT объединяет 35 региональных регистров из 21 страны Европы [38].

Результаты 20-летнего (2000–2020) мониторинга динамики ВПС у детей г. Челябинска в Российской Федерации показали, что в структуре диспансерной кардиологической группы отмечается стабильный рост распространенности и первичной заболеваемости ВПС, увеличение абсолютного числа детей с ВПС почти в 3 раза, особенно первого года жизни (более чем в 9 раз). В структуре всех ВПС лидирующие позиции занимают септальные дефекты и ОАП. Увеличение числа ранних оперативных вмешательств, особенно в течение первого года жизни, с 11 % в 2000

г. до 31 % в 2020 г. способствовало уменьшению инвалидности в эти годы с 15,7 % до 4,8 %. Данные этих исследований свидетельствуют, что регулярный мониторинг является необходимым механизмом на региональном уровне для динамической оценки ситуации по ВПС, для планирования объема и характера хирургических вмешательств, контроля эффективности лечения [12].

#### Факторы развития

На развитие и прогноз ВПС влияет множество факторов, среди которых важное значение имеют: наличие экстракардиальных заболеваний у детей с ВПС, питание и кормление детей; генетические факторы, социально-экономические и социально-биологические факторы, факторы окружающей среды.

ВПС могут быть в изолированной форме, а также являться частью комплекса множественных врожденных пороков развития. Так, по данным Miller et al., (2011г.) в 71 % случаев ВПС были изолированными, у 13,5% детей с ВПС имелись множественные врожденные пороки развития [62], в 13% выявлена ассоциация ВПС с генетическими синдромами [14; 62]. При множественных врожденных аномалиях наиболее часто встречались ДМПП (18,5%) и конотрункальные дефекты (16%). Лидирующими экстракардиальными нарушениями при множественных врожденных пороках развития были аномалии опорно-двигательного аппарата (до 35%), желудочно-кишечного тракта (25%) и мочеполовой системы (23%). По данным исследований 2013 г., почти 40% детей имели комбинированные ВПС (сочетание 2-х и более ВПС у одного ребенка). Множественные ВПС имели 30% детей с ВПС: у 8% - с аномалией костно-мышечной системы, у 8% — с черепно-лицевым диморфизмом, у 5% — с аномалиями желудочно-кишечного тракта, у 4% — с аномалиями мочевыводящей системы, у 3% — с гемангиомами и патологией глаз, у 2% — с пороками легких [51]. Наиболее частая ассоциация с пороками других органов и систем наблюдалась в случаях атриовентрикулярного канала, коарктации аорты, функционально единого желудочка, стеноза легочной артерии, а также при синдроме гипоплазии правых камер сердца, двойном отхождении сосудов от правого желудочка, транспозиции магистральных сосудов [45].

У новорожденных с ВПС до и после операции существует повышенный риск трудностей с кормлением, частота дисфагии у детей данной группы составляет от 14 % до 51 % [67]. Дети с ВПС различных возрастных групп имеют больше трудностей, связанных с энтеральным вскармливанием, чем их здоровые сверстники [72]. Проблемы с кормлением приводят к серьезным нарушениям качества жизни детей с ВПС и их семей, так как они влияют на краткосрочное и долгосрочное развитие нервной системы, связанное с ростом и питанием, сенсорной регуляцией и социально-эмоциональной связью с родителями и другими лицами, осуществляющими уход [54]. Новорожденным с ВПС требуется персонифицированный подход к энтеральному вскармливанию в зависимости от видов перенесенных кардиохирургических вмешательств [7].

Выявлено, что дети с ВПС имеют поведенческие проблемы. Дети, рожденные с генетическими синдромами, имеют значительно более высокий риск когнитивных расстройств. Взаимодействия между возбудителями и клетками мозга также важны для развития мозга [66]. Мозг доношенных детей с ВПС был меньше по сравнению с мозгом детей без ВПС, рожденных раньше срока в течение 35 недель. Это две трети размера, который должен быть в у плода в 40 недель. Это означает, что дети, рожденные с ВПС, отстают в развитии мозга примерно на месяц и таким образом, отстают от самого рождения [3]. У детей с более выраженным ВПС более серьезные когнитивные нарушения [31]. Выявлено, что дети с ВПС могут испытывать задержки во всем спектре нервно-психического развития, включая моторную, когнитивную, языковую и поведенческую сферы [6; 22]. Американская ассоциация сердца и Американская академия педиатрии рекомендуют рутинное наблюдение, скрининг и оценку этой популяции детей высокого риска с целью раннего выявления и вмешательства для предотвращения задержки нервно-психического развития [50].

Несмотря на существенные достижения в диагностике и хирургической коррекции пороков, молекулярно-генетические аспекты патогенеза ВПС до сих пор остаются не до конца изученными. По данным ряда исследований, в 8–15% случаев ВПС связаны с генетическими синдромами [14; 40; 47]. Например, в период 1994–2005 гг. в США было проведено большое многоцентровое исследование по определению частоты хромосомных аномалий среди живо- и мертворожденных с

ВПС. Проведено ряд исследований по изучению геномного дисбаланса на ДНК-чипах и малых некодирующих РНК (микроРНК) в патогенезе ВПС. Установлено, что микроРНК координируют развитие сердца и стимулируют патологические процессы в нем, а также являются биомаркерами послеоперационных осложнений хирургической коррекции ВПС [21; 82]. По данным российских ученых [19], детерминирование ВПС связано с генами иммунной регуляции. В частности, особое значение имеет миссен-мутация TLR6 rs5743810, которая была предиктором врожденных пороков клапанов сердца. Формирование врожденных пороков клапанов сердца и коарктации аорты детерминировано межгенными взаимодействиями TLR2 rs5743708 с TLR6 rs5743810 и TLR2 rs5743708 с TLR6 rs3775073 соответственно. Для врожденных пороков клапанов сердца такими полиморфными участками генов были IL6 rs2069827, IL6R rs2229238 и IL8 rs4073, а для коарктации аорты – IL6R rs2228145, IL8 rs4073. Формирование септальных врожденных пороков сердца связано с общим вкладом в детерминирование данной патологии полиморфных вариантов генов TLR и цитокинов [19]. Получены статистически значимые различия по распределению генотипов полиморфных вариантов rs2234246 и rs4711668 в группах пациентов с дуктус-зависимыми ВПС [18].

Одно из быстро развивающихся направлений исследований в области этиологии ВПС посвящено роли CNV в развитии заболеваний с нарушением латерализации. К этой группе относят болезни с нарушением лево-правой асимметрии, например, гетеротаксия с изменением положения и структуры сердца и других органов [15]. Китайскими учеными на основе анализа редких вариантов числа копий идентифицированы новые гены-кандидаты DANH10 и RNF115у пациентов с синдромом гетеротаксии, которые по мнению авторов должны быть изучены более подробно в отношении их роли в патогенезе дефектов формирования паттерна LR\* [58].

По данным ВОЗ, социально-экономические факторы, в том числе «низкий уровень дохода, могут быть косвенным фактором развития врожденных заболеваний, которые более распространены в малообеспеченных семьях и странах, испытывающих дефицит ресурсов. Согласно оценкам, около 94% случаев серьезных врожденных заболеваний приходится на долю стран с низким или средним уровнем дохода. Являясь косвенной детерминантой, этот более высокий уровень риска связан с возможным отсутствием доступа беременных женщин к продуктам с достаточным содержанием питательных веществ, повышенным воздействием таких факторов, как инфекция и алкоголь, или более ограниченным доступом к медицинскому обслуживанию и проведению обследований» [78].

Имеется множество исследований, в которых представлена значимость социально-биологических факторов в развитии и прогнозе ВПС. Выявлено увеличение риска развития тяжелых ВПС у детей, возраст матерей которых старше 35 лет. Для конотрункальных дефектов отношение рисков составило 1,3, для транспозиции магистральных сосудов — 1,7, для коарктации аорты — 1,54, для ДМЖП — 1,20, для ДМПП — 1,36 [62]. Возраст отца старше 45 лет также способствовал увеличению риска формирования ОАП в 1,7 раза [75], а также ДМЖП, ОАП и тетрады Фалло [39].

Выявлена взаимосвязь отягощенного акушерского анамнеза матери и формирования ВПС у детей: мертворождения в анамнезе способствовали увеличению формирования у плода атриовентрикулярного канала в 5 раз; наличие выкидышей на ранних сроках беременности - риск тетрады Фалло в 1,5 раза, аномалии Эбштейна — в 3 раза; преждевременные роды в анамнезе увеличивали вероятность формирования ДМПП в 2 раза; стресс во время беременности повышает риск формирования конотрункальных пороков сердца в 2 раза [43; 53].

Результаты большого многоцентрового исследования, включающего более чем 1,7 млн. участников (из них более 18 тыс. с ВПС) свидетельствовали, что в среднем только у 2,2% детей с ВПС имелась отягощенность по ВПС у родственников первой линии родства. Так, отягощенная наследственность по ВПС увеличивала риск формирования ДМПП более чем в 3 раза, обструкции выходного отдела правого желудочка — почти в 50 раз, а риск гетеротаксии — почти в 80 раз [71]. Риск ВПС увеличивается на 63% при многоплодной беременности по сравнению с одноплодной. Так, наблюдается трехкратное увеличение риска развития открытого артериального протока и коарктации аорты [48].

Выявлено, что близкородственность усиливает значение основных генетиче-

ских факторов риска. Близкое родство, особенно между двоюродными братьями и сестрами, является дополнительным фактором риска для этих семей, особенно в обществах, где оно считается обычной культурной практикой, что подтверждено исследованиями, проведенными в Саудовской Аравии и других странах [23].

Заболевания беременной женщины также представляют большой риском по формированию ВПС. У плода женщин с некорригированной фенилкетонурией в 6 раз увеличивается риск формирования ВПС у плода [53]. При этом, наиболее часто определяются тетрада Фалло, ДМЖП, ОАП, морфологически единый желудочек сердца. При соблюдении диеты матерью до беременности и приеме необходимых лекарственных препаратов во время беременности данный риск редуцируется [53]. Наличие у матери сахарного диабета до и вовремя беременности увеличивает риск развития транспозиции магистральных сосудов, атриовентрикулярного канала, ДМЖП, синдрома гипоплазии правых/левых камер сердца, ОАП [53]. Эти данные (2007г.) подтверждены также результатами исследований 2016 года, а также установлено, что тип сахарного диабета значения не имеет [35]. Инфекционные заболевания, протекающие с подъемом температуры в первом триместре беременности, увеличивают риск формирования ВПС в 2–3 раза [29; 53]. Инфекции мочевыводящих путей у беременной женщины чаще обуславливали формирование ВПС (обструкция правых камер сердца); и, наоборот, респираторные инфекции в большинстве случаев протекали без формирования ВПС [29]. Перенесенная краснуха на ранних сроках беременности часто является высоким риском формирования аномалий легочной артерии, ДМЖП [53]. Ожирение у матери (индекс массы тела > 30 кг/м<sup>2</sup>) увеличивает риск появления конотрункальных дефектов у плода в 1,3 раза, ДМПП — в 1,2 раза, ДМЖП — в 1,4 раза [30]. Доказана прогностически неблагоприятная роль эпилепсии у матери в рождении детей с ВПС, но при этом надо дифференцированность с тератогенным действием противосудорожной терапии, которая нарушает функцию фолатного цикла [53].

По данным узбекских ученых, за период 2019–2020 гг. наиболее часто встречающимся пороком сердца у детей в Хорезмской области Республики Узбекистан являлся ДМЖП. При этом фактически во всех случаях был отягощенный акушерский анамнез у матерей (самопроизвольные выкидыши - у 25% матерей, фетоплацентарная недостаточность - у 54,6%, угроза прерывания беременности - у 56,2%), а также перенесенные острые вирусные заболевания в I триместре беременности (у 59,3% матерей) и лабораторно подтвержденное носительство высоких титров IgG к таким ToRCH-инфекциям, как герпес, токсоплазмоз и цитомегаловирус у 48,4% матерей, вероятно повлияли на формирование врожденных пороков сердца у детей [1]. Анализ структуры ВПС в Самаркандской области показал, что ДМЖП выявлен у 40,7% больных, ДМЖП в сочетании с другими формами ВПС - у 8,3%, ДМПП - у 31,2% и в сочетании с другими формами ВПС - у 5,6%; тетрада Фалло - у 6,2%, ОАП - у 3,4%, стеноз легочной артерии - у 1,2%, атрезия трикуспидального клапана - у 0,6%, недостаточность трикуспидального клапана - у 1,2% наблюдаемых новорожденных. Фактически у всех матерей был отягощенный анамнез [13].

Результаты ряда исследований продемонстрировали значимость и влияние семейного анамнеза на клиническое и социально-психологическое благополучие детей, оперированных по поводу ВПС, а также большое значение динамического комплексного дифференцированного наблюдения за пациентами с ВПС с учетом особенностей семьи ребенка и течения заболевания, а также наличия и тяжести поражения других органов и систем у ребенка. Полученные результаты показали, что не только детский кардиолог и педиатр важны при наблюдении за пациентом, оперированным по поводу ВПС, они нуждаются в наблюдении социальных работников, психологов и при необходимости других специалистов [2; 6; 50].

Большое значение в развитии ВПС имеют лекарственные препараты, применяемые во время и в ряде случаев до беременности. Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) разработана классификация лекарственных средств по безопасности их использования во время беременности [41.]. Согласно этой классификации выделено 5 категорий риска для плода. Разрешенными к использованию во время беременности считаются препараты, относящиеся к категории А (при условии четкого указания в инструкции к препарату). Препараты категорий В и С можно использовать только при крайней необходимости. При приеме во время беременности препаратов категории D женщина должна быть проинформирована о

потенциальной опасности для плода. Препараты, относящиеся к категории X, противопоказаны во время беременности [57].

Тератогенным эффектом обладают ряд препаратов: применение талидомида обуславливает формирование у плода от простых ДМПП и ДМЖП до сложных комбинированных конотрункальных пороков (FDA, категория X) [53]; применение ретиноидов (производных витамина А) во время беременности может привести к формированию не только ВПС, но ВПР других органов и систем (аномалии головного мозга, микрогнатия, аномалии лицевого отдела черепа, глаз, тимуса) (FDA, категория X), доказана также возможность развития данных эффектов при прекращении терапии за 45 мес. до зачатия (для этретината) [44]; применение кломифена (антиэстрогена), включенного в протоколы экстракорпорального оплодотворения (FDA, категория X); фенитоина (FDA, категория D) и барбитурата амобарбитала (FDA, категория D) [53]; препаратов ангиотензинпревращающего фермента (FDA, категория D) [32]; флуконазола (FDA, категория C) [33]; сульфаниламидных препаратов (FDA, категория C) []; сульфасалазина (FDA, категория B) или других ингибиторов дигидрофолатредуктаз (например, метотрексата). Прием метронидазола беременной женщиной увеличивает риск формирования аномалии выводящих отделов желудочно-кишечного тракта в 6 раз [43]. Данные риски снижались при дополнительном назначении матерям фолиевой кислоты [53]. Выявлено также, что применение нестероидных противовоспалительных препаратов на ранних сроках беременности приводило почти к двукратному увеличению вероятности формирования ВПС у плода [37].

На развитие ВПС влияют такие вредные привычки, как алкоголь, наркотики и табакокурение. Согласно результатам метаанализа (2015г.), выявлена ассоциация пренатального приема алкоголя с увеличением вероятности конотрункальных дефектов в 1,24 раза и транспозиции магистральных сосудов в 1,64 раза [80]. По данным K.D. Meyer (2010), воздействие кокаина на плод не вызывает формирования грубых пороков развития, но повышает риск сердечно-сосудистых катастроф в зрелом возрасте у потомства в несколько раз [61]. Но при этом, результаты исследований 1991 года показывают, что употребление матерью кокаина во время беременности увеличивает вероятность развития ВПС у плода в 11 раз [74], гетеротаксии — в 4 раза [56], мембранозных ДМЖП — в 2,5 раза [43]. Выявлено двукратное увеличение риска развития мембранозных ДМЖП при употреблении матерью во время беременности марихуаны (FDA, категория C). Риск формирования ВПС увеличивался и в случае курения марихуаны отцом [79]. Выявлена также связь формирования аномалии Эбштейна у ребенка при использовании марихуаны матерью во время беременности [43]. В исследовании C. J. Alverson и соавт. была выявлена ассоциация между табакокурением матери в первом триместре беременности и увеличением риска ДМПП в 1,4 раза, аномалий выводящего отдела правого желудочка - в 1,3 раза, стенозом легочной артерии - в 1,4 раза, ОАС - в 1,9 раза и транспозицией магистральных сосудов - в 1,8 раза [25].

Влияние факторов окружающей среды на формирование ВПС очевидно. Врожденные заболевания могут также быть связаны с такими факторами окружающей среды, как воздействие радиации, некоторые загрязнители, недостаточность питания матери (например, йод, дефицит фолиевой кислоты) другие [78]. Выявлена связь между воздействием органических красителей на женщину во время беременности и увеличением риска развития у плода синдрома гипоплазии левых камер сердца, коарктации аорты, стеноза легочной артерии, транспозиции магистральных сосудов, тетрады Фалло, тотального аномального дренажа легочных вен, септальных дефектов и аномалии Эбштейна [43; 53].

Дефицит фолиевой кислоты является одним из значимых факторов формирования врожденных заболеваний, в том числе и ВПС. Выявлена взаимосвязь дефицита фолиевой кислоты с увеличением риска формирования ДМЖП и конотрункальных дефектов. Результаты исследований подтверждают, что прием фолиевой кислоты во время беременности снижает риск ВПС на 28–39% [34; 42].

Вопросы профилактики и скрининга

На основании анализа литературных данных можно заключить, что ВПС по распространенности у детей сохраняет ведущие позиции во всем мире. Но при этом отрадно отметить, что большинство факторов, влияющих на формирование ВПС у плода, являются управляемыми. Профилактические меры в области общественного здравоохранения способствуют снижению частоты возникновения ВПС путем устранения факторов риска или усиления защитных факторов. По рекомендации

ВОЗ [78], к числу важных мер и действий относятся: обеспечение здорового питания девочек-подростков и матерей; обеспечение надлежащего потребления витаминов и минералов, особенно фолиевой кислоты, девочками-подростками и матерями; предупреждение употребления со стороны матерей вредных веществ, особенно алкоголя и табака; предупреждение контакта с инфекциями, приводящими к развитию врожденных заболеваний; сокращение и устранение воздействия неблагоприятных опасных факторов окружающей среды во время беременности; предупреждение диабета до и во время беременности; обеспечение того, чтобы любое воздействие на организм беременной женщины лекарственных средств или облучения в медицинских целях было оправданным и было основано на тщательном анализе рисков и пользы для здоровья; вакцинации детей и женщин, особенно против вируса краснухи; расширение и повышение уровня подготовки медицинского персонала и других лиц, занимающихся вопросами профилактики врожденных заболеваний; проведение скрининга на инфекционные заболевания, особенно краснуху, ветряную оспу и сифилис, а также рассмотрение возможности лечения этих заболеваний [78].

Важное значение имеет целевой скрининг. Скрининг рекомендуется проводить в течение трех периодов [78]. Медицинская помощь до зачатия и в период зачатия (скрининг в предзачаточном и околозачаточном периодах) включает основные меры по охране репродуктивного здоровья, а также медицинский генетический скрининг и консультирование родителей. Скрининг в предзачаточный период имеет особенно важное значение в странах, где широко распространены кровнородственные браки. Скрининг в околозачаточный период включает проведение скрининга матерей репродуктивного возраста, скрининг на употребление алкоголя, табака и наличие других рисков. Большое значение имеет скрининг (УЗИ биохимический) на наличие плацентарных маркеров, позволяющих прогнозировать риск развития хромосомных аномалий, дефектов нервной трубки и др. Скрининг новорожденных способствует выявлению риска развития ВПР, организации соответствующей помощи детям, что обусловит снижение детской смертности и заболеваемости, связанных с ВПР [78].

С учетом высокой частоты летальных исходов, обусловленной поздней диагностикой критических форм ВПС, в настоящее время все большее внимание уделяется внедрению неонатального скрининга на выявление указанных видов пороков [9; 20]. В 2009 г. консенсусом Американской ассоциации кардиологов была представлена высокая эффективность двухзонного пульсоксиметрического скрининга для выявления критических бессимптомных ВПС у новорожденных и опубликован протокол проведения скрининга [35]. Систематический обзор специалистов Кохрейновского общества в 2018 г. подтвердил необходимость введения двухзонного пульсоксиметрического скрининга у новорожденных [73]. В большинстве североамериканских штатов, в Дании, Финляндии, Швеции и Норвегии пульсоксиметрический скрининг на критические ВПС периода новорожденности введен на национальном уровне.

Установлено, что более 90% младенцев с врожденными пороками сердца (ВПС) доживают до зрелого возраста [64]. В мировой литературе все больше внимания уделяют оценке отдаленных результатов перенесенных операций по поводу ВПС [10; 26; 69]. Многие выжившие после коррекции впоследствии сталкиваются с целым рядом ограничений, нуждаются в сложных вмешательствах и нуждаются в повторных госпитализациях, что создает большую нагрузку на систему здравоохранения [11; 70]. Данные пациенты подвержены риску значительных осложнений по мере взросления, включая сердечную недостаточность, нарушения ритма сердца, инсульты, отставание в физическом и нервно-психическом развитии, специфические проблемы, связанные с пороком [17; 26].

Таким образом, благодаря прогрессу, который был достигнут за счет совершенствования диагностических и оперативных методик, наблюдается существенное снижение показателей смертности детей с ВПС. Повышается выживаемость детей с оперированными ВПС. Все это требует комплексного командного подхода по дальнейшему решению проблем детей с ВПС с взаимодействием таких специалистов, как акушеров-гинекологов, неонатологов, педиатров, детских кардиологов, детских кардиохирургов, психологов. Создавая программу лечения и реабилитации для детей с ВПС, особенно перенесших кардиохирургическое вмешательство, необходимо учитывать все компоненты здоровья, в том числе когнитивное разви-

тие и психосоциальное функционирование ребенка, а также факторы влияющие на них. Все это определяет необходимость расширения научных исследований по разработке персонализированного подхода в лечении и реабилитации детей, обеспечивающего увеличение продолжительности и повышение качества жизни детей с врожденными пороками сердца.

#### LIST OF REFERENCES

- [1] Agzamova Sh.A., Khasanova G.M., Babadzhanova F.R. Chastota vstrechaemosti i faktori riska formirovaniya vrojdennykh porokov serdtsa u detey Khorezmskoy oblasti Respubliki Uzbekistan//Materialy VI Natsionalnogo kongresa s mejdunarodnym uchastem «Zdorovye deti — budushchee strany». Tashkent, 2022. S. 28-29.
- [2] Anikeenko A.A., Igisheva L.N., Danilchenko Ya.V., Avdyushkina T.V. Sotsialno-psychologicheskie osobennosti detey posle radicalnoy korektsii rojdennoogo poroka serdtsa. Siberian journal of clinical and experimental medicine. 2020;35(3):59–66. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-3-59-66>.
- [3] Bokeria L.A., Samorodskaya I.V., Nurkeev B.A. Sochetannaya pathology u vzroslykh s rojdennymi porokami serdtsa, hospitalizirovannykh v kardiohirurgichesky stationary. Children's diseases serdtsa i sosudov. 2018; 2:19-26., 2
- [4] Bokeria L.A., Stupakov I.N., Milievskaya E.B., Krupyanko S.M., Nevedrova M.N. Analiz koechnogo fonda dlya okazaniya meditsinskoj pomoshchi detyam s rojdennymi porokami serdtsa v Rossiyskoi Federatsii. Yuzhno-Ural. Med. j. 2017; (3): 4–11., 4;
- [5] Children's cardiology: textbook. Ed. P.V. Shumilov, N.P. Kotlukova. M.: MEDpress-inform, 2019. 584 p
- [6] Igisheva L. N. , Anikeenko A. A., Shmulevich S. A., Sizova I. N. K voprosu kompleksnoy otsenke zdorovya detey, operirovannykh po povodu rozhdennykh porokov serdtsa. 2019;8(4S):42-50. doi:10.17802/2306-1278-2019-8-4S-42-50
- [7] Kaplina A.V., Chugreeva O.N., Zaretskaya Yu.B., Treskina N.A., Pervunina T.M., Petrova N.A. Enteralnoe vskarmliwanie novorojdennykh s rojdennymi porokami serdtsa posle kardiokhirurgicheskogo lecheniya — analysis vozmojnostey. Russian journal of personalized medicine. 2023; 3(2):7-22. DOI: 10.18705/2782 3806-2023-3-2-7-22.)
- [8] Cardiology in children's age / Pod editor. Tsaregorodtseva A.D., Belozerova Yu.M., Bregel L.V. — M.: GEOTAR-Media; 2014. -784 p.
- [9] Karpova A.L., Bokeria E.L., Nikolaeva T.N., Spivak E.M., Mostovoy A.V., Marasina A.V. Screening technologies for the detection of congenital malformations in newborns. Neonatology: novosti, mneniya, obuchenie 2016; 2: 40–49.
- [10] Klinicheskie rekomendatsii po vedeniyu detey s rojdennymi porokami serdtsa / Pod ed. Bokeria L.A. — M.: NTsSSX im. A.N. Bakuleva; 2014. — 342 p. [Klinicheskie rekomendatsii po vedeniyu detei s vrozhdennymi porokami serdtsa. Ed by Bokeria L.A. Moscow: NCSH im. A.N. Bakuleva; 2014. 342 p. (In Russ).]
- [11] Lazarkov P.V., Shekhmametev R.M., Vronsky A.S., Sinelnikov Yu.S. Otdalennye rezultaty khirurgicheskogo lecheniya vrozhdennykh porokov serdtsa i vozmozhnye mekhanizny ix uluchsheniya. Complex problems of heart and blood vessels. 2022;11(2): 174-183. DOI: 10.17802/2306-1278-2022-11-2-174-183.
- [12] Levashova O.A., Levashov S.Yu. Birth defects serdtsa u detey g. Chelyabinsk: regional aspects of the 20-year monitoring. Siberian scientific medical journal. 2022;42(1):79–85. doi: 10.18699/SSMJ20220109).
- [13] Lim M.V., Volodin N.N., Shavazi N.M., Lim W. I. The spread of the structure of congenital porokov serdtsa u novorozhdennykh detey v Samarkand region. Journal of hepato-gastroenterological research 2021, #3 VOLUME 2, S.42-45.
- [14] Saperova E. V., Vakhlova I. V. Birth defects serdtsa u detey: rasprostranennost, faktori riska, smertnost. Voprosy sovremennoy pediatrii. 2017; 16 (2): 126–133. doi: 10.15690/vsp.v16i2.1713 (PDF) Congenital Heart Diseases in Children: Incidence, Risk Factors, Mortality. Available from: [https://www.researchgate.net/publication/318789955\\_Congenital\\_Heart\\_Diseases\\_in\\_Children\\_Incidence\\_Risk\\_Factors\\_Mortality](https://www.researchgate.net/publication/318789955_Congenital_Heart_Diseases_in_Children_Incidence_Risk_Factors_Mortality) [accessed Feb 16 2024].
- [15] Slepukhina A. A. 1, Lebedev I. N.2, Lifshitz G. I. Variatsii chisla copy dna v etiologii vrozhdennykh porokov serdtsa. Russian Journal of Cardiology 2018; 23 (10):119-125.
- [16] Tairova S.B., Muhamadieva L.A. Diagnostics of congenital septal defects in children with comorbid pathology (literary review) // journal of biomedicine and practice. -2022. -T. 7. -No. 2

- [17] Khairetdinova T.B., Khabibullina A.R., Shaybakova L.R., Onegov D.V., Khabibullin I.M. Nervno-psychicheskoe i fi zicheskoe razvitie detey rannego vozrasta postle hirugi cheskoy korrektsii vrojdennyx septalnyx porokov serdtsa. *Pediatrics. Journal im. G. N. Speranskogo*. 2012; 94(2):23-26
- [18] Tsepokina A.V., Khutornaya M.V., Shabaldin A.V. i dr. Osobennosti raspredeleniya genotipov polymorphykh variantov rs2234246 i rs4711668 TREM-1 u detey s ductus-zavisimimy rojdennymi serdtsa serdtsa. *Translational medicine*. 2019;6(4):5–12.
- [19] Shabaldin A.V., Sinitskaya A.V., Shmulevich S.A. Rol genov cytokinov i toll-podobnyx reseptorov v pathogenesis vrozhdennyx porokov serdtsa // *Meditinskaya immunologiya* 2022, T. 24, No. 3, str. 605-616 © 2022, SPb RO RAAKI
- [20] Shkolnikova M.A., Bokeria E.A., Degtyareva E.A., Ilin V.I., Sharykin A.S. Neonatal screening with tselyu rannego vyavleniya kriticheskikh vrojdennykh porokov serdtsa. *Methodological recommendations*. M., 2012. 37 p. Abu-Halima M., Poryo M., Ludwig N., Mark J., Marsollek I., Giebels C., Petersen J., Schäfers H.J., Grundmann U., Pickardt T., Keller A., Meese E., Abdul-Khaliq H. Differential expression of microRNAs following cardiopulmonary bypass in children with congenital heart diseases. *Journal of translational medicine*. 2017; 15 (1): 117. doi: 10.1186/s12967-017-1213-9.
- [21] Adam R. Cassidy, Dawn Ilardi, Susan R. Bowen, Lyla E. Hampton, Kimberley P. Heinrich, Michelle M. Loman, Jacqueline H. Sanz & Kelly R. Wolfe. Congenital heart disease: A primer for the pediatric neuropsychologist *Child Neuropsychology*, Volume 24, 2018 -Issue 7. Pages 859-902.
- [22] Albeshier Nour, Massadeh Salam, Sabah M. Hassan, Alaamery Manal. Consanguinity and Congenital Heart Disease Susceptibility: Insights into Rare Genetic Variations in Saudi Arabia. *Genes (Basel)*. 2022 Feb; 13(2): 354.
- [23] Alenezi AM, Albawardi NM, Ali A, et al. The epidemiology of congenital heart diseases in Saudi Arabia: a systematic review. *J Pub Health Epidemiol*. 2015;7(7):232–240. doi: 10.5897/JPHE2015.0723.
- [24] Alverson CJ, Strickland MJ, Gilboa SM, Correa A. Maternal smoking and congenital heart defects in the Baltimore-Washington Infant Study. *J Pediatr*. 2011;127(3):e647–e653. doi: 10.1542/peds.2010–1399.
- [25] Amedro, P., Dorka, R., Moniotte, S., Guillaumont, S., Fraisse, A., Kreitmann, B., et al. (2015). Quality of life of children with congenital heart diseases: A multicenter controlled cross-sectional study. *Pediatric cardiology*, 36(8), 1588–1601. doi: 10.1007/s00246-015-1201-x
- [26] Asim A, Agarwal S, Panigrahi I. Frequency of congenital heart defects in indian children with down syndrome. *Austin J Genet Genomic Res*. 2016;3(1):1–3.
- [27] Bhardwaj R, Rai SK, Yadav AK, et al. Epidemiology of congenital heart disease in India. *Congenit Heart Dis*. 2015;10(5):437–446. doi: 10.1111/chd.12220.
- [28] Botto L, Panichello JD, Browne ML, et al. Congenital heart defects after maternal fever. *Am J Obstetrics Gynecology*. 2014;210(4):359. e1–359.e11. doi: 10.1016/j.ajog.2013.10.880.
- [29] Brite J, Laughon SK, Troendle J, Mills J. Maternal overweight and obesity and risk of congenital heart defects in offspring. *Int J Obes (Lond)*. 2014;38(6):878–882. doi: 10.1038/ijo.2013.244.
- [30] Cassidy, A., White, M., DeMaso, D., Newburger, J., & Bellinger, D. (2015). Executive Function in Children and Adolescents with Critical Cyanotic Congenital Heart Disease. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 21(1), 34-49.
- [31] Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, et al. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. *N Engl J Med*. 2006;354(23):2443–2451. doi: 10.1056/NEJMoa055202
- [32] Czeizel AE, Rockenbauer M, Sorensen HT, Olsen J. The teratogenic risk of trimethoprim-sulfonamides: a population based case-control study. *Reprod Toxicol*. 2001;15(6):637–646. doi:10.1016/s0890-6238(01)00178-2.
- [33] Czeizel AE, Dudas I, Vereczkay A, Banhidy F. Folate deficiency and folic acid supplementation: the prevention of neural-tube defects and congenital heart defects. *Nutrients*. 2013;5(11):4760-4775. doi: 10.3390/nu5114760.
- [34] Dawson A.L., Cassell C.H., Riehle-Colarusso T., Grosse S.D., Tanner J.P., Kirby R.S. et al. Factors Associated With Late Detection of Critical Congenital Heart Disease in Newborns. *Pediatrics* 2013; 132(3): e 604–611. DOI: 10.1542/peds.2013–1002
- [35] Egbe A. Prevalence of congenital anomalies in newborns with congenital heart disease diagnosis /A. Egbe, S. Lee, D. Ho // *Ann. Pediatr. Cardiol.* – 2014. – №7 (2). – R.

91;

[36] Ericson A, Kallen BA. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in early pregnancy. *Reprod Toxicol.* 2001;15(4):371–375. doi: 10.1016/s0890-6238(01)00137-x.

[37] eurocat-network.eu [Internet]. Cases and prevalence (per 10,000 births) for all full member registries from 2010 to 2014 [cited 2017 Apr 19]. Available from: <http://www.eurocat-network.eu/accessprevalencedata/prevalencetables>.

[38] Ewing CK, Loffredo CA, Beaty TH. Paternal risk factors for isolated membranous ventricular septal defects. *Am J Med Genet.* 1997;71(1):42–46. doi: 10.1002/(sici)1096-8628(19970711)71:1<42::aid-ajmg8>3.3.co;2-a.

[39] Fahed A.C., Gelb B.D., Seidman J.G., Seidman C.E. Genetics of congenital heart disease: the glass half empty. *Circ. Res.*, 2013, Vol. 112, no. 4, pp. 707-720.

[40] fda.gov [Internet]. The pregnancy and lactation labeling rule. [cited 2017 Apr 22]. Available from: [https://www.fda.gov/downloads/aboutfda/workingatfda/fellowshipinternshipgraduate\\_facultyprograms/pharmacystudentexperientialprogramcenter/ucm495961.pdf](https://www.fda.gov/downloads/aboutfda/workingatfda/fellowshipinternshipgraduate_facultyprograms/pharmacystudentexperientialprogramcenter/ucm495961.pdf).

[41] Feng Y, Wang S, Chen R, et al. Maternal folic acid supplementation and the risk of congenital heart defects in offspring: a meta-analysis of epidemiological observational studies. *Sci Rep.* 2015;5:8506. doi: 10.1038/srep08506.

[42] Ferencz C, Correa-Villasenor A, Loffredo CA, Wilson PD. Genetic and environmental risk factors of major cardiovascular malformations: the Baltimore-Washington Infant Study: 1981–1989. Armonk, NY: Futura Publishing Co Inc.; 1998. 463 p.

[43] Geiger JM, Baudin M, Saurat JH. Teratogenic risk with etretinate and acitretin treatment. *Dermatology.* 1994;189(2):109–116. doi:10.1159/000246811.

[44] Guser S, Ince T, Kale G, et al. Noncardiac malformations in congenital heart disease: a retrospective analysis of 305 pediatric autopsies. *Turk J Pediatr.* 2005;47(2):159–166.

[45] Heart Disease and Stroke Statistics 2016 Update: a report from the American Heart Association / D. Mozaffarian, E. J. Benjamin, A. S. Go et al. //Circulation. – 2016. – №133(4): e38 360. doi: 10.1161/CIR.0000000000000350

[46] Hartman RJ, Rasmussen SA, Botto LD, et al. The contribution of chromosomal abnormalities to congenital heart defects: a population-based study. *Pediatr Cardiol.* 2011;32(8):1147–1157. doi: 10.1007/s00246-011-0034-5.

[47] Herskind AM, Almind Pedersen D, Christensen K. Increased prevalence of congenital heart defects in monozygotic and dizygotic twins. *Circulation.* 2013;128(11):1182–1188. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002453.

[48] Hoffman JI, Kaplan S, Liberthson RR. Prevalence of congenital heart disease. *Am Heart J.* 2004;147(3):425–439. doi: 10.1016/j.ahj.2003.05.003.

[49] Howell H.B., Zaccario M., Kazmi S.H., Desai P., Sklamberg F.E., Mally P. Neurodevelopmental outcomes of children with congenital heart disease: A review. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care.* 2019;49(10):100685. doi: 10.1016/j.cpped.2019.100685.)

[50] Hrusca A, Cainap S, Rachisan AL, et al. Congenital heart defects and associated comorbidities — 5 years of experience. *HVM Bioflux.* 2013;5(2):62–65.

[51] icbdsr.org [Internet]. The International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research [cited 2017 Apr 19]. Available from: <https://www.icbdsr.org>.

[52] Jenkins KJ, Correa A, Feinstein JA, 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(23):2995–3014. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.183216.

[53] Jones CE, Desai H, Fogel JL, et al. Disruptions in the development of feeding for infants with congenital heart disease. *Cardiology in the Young.* 2021;31(4):589-596. DOI:10.1017/S1047951120004382.

[54] Krasuski RA, Bashore TM. Congenital heart disease epidemiology in the United States: blindly feeling for the charging elephant. *Circulation.* 2016;134(2):110–113. doi: 10.1161/ CIRCULATIONAHA.116.023370.,

[55] Kuehl KS, Loffredo C. Risk factors for heart disease associated with abnormal sidedness. *Teratology.* 2002;66(5):242–248. doi: 10.1002/tera.10099.

[56] Law R, Bozzo P, Koren G, Einarson A. FDA pregnancy risk categories and the CPS: do they help or are they a hindrance? *Can Fam Physician.* 2010;56(3):239–241.

- [57] Liu C, Cao R, Xu Y, et al. Rare copy number variants analysis identifies novel candidate genes in heterotaxy syndrome patients with congenital heart defects. *Genome Med.* 2018;10(1):40. doi:10.1186/s13073-018-0549-y
- [58] Marelli AJ, Mackie AS, Ionescu-Iltu R et al. Congenital heart disease in the general population: changing prevalence and age distribution. *Circulation.* 2007;115(2):163–172. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.627224.
- [59] Meberg A, Hals J, Thaulow E. Congenital heart defects — chromosomal anomalies, syndromes and extracardiac malformations. *Acta Paediatr.* 2007;96(8):1142–1145. doi: 10.1111/j.1651-2227.2007.00381.x.
- [60] Meyer KD, Zhang L. Short- and long-term adverse effects of cocaine abuse during pregnancy on the heart development. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2009;3(1):7–16. doi: 10.1177/1753944708099877.
- [61] Miller A, Riehle-Colarusso T, Siffel C, et al. Maternal age and prevalence of isolated congenital heart defects in an urban area of the United States. *Am J Med Genet A.* 2011;155A(9):2137–2145. doi: 10.1002/ajmg.a.34130.
- [62] Molgaard-Nielsen D, Pasternak B, Hviid A. Use of oral fluconazole during pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med.* 2013;369(9):830–839. doi: 10.1056/NEJMoa1301066.
- [63] Moons P., Bovijn L., Budts W., Belmans A., Gewillig M. Temporal trends in survival to adulthood among patients born with congenital heart disease from 1970 to 1992 in Belgium. *Circulation.* 2010;122(22):2264–72. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.946343.
- [64] Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2016;133(4):e38–360. doi: 10.1161/CIR.0000000000000350.
- [65] Mueller AS, McDonald DM, Singh HS, Ginns JN. Heart failure in adult congenital heart disease: tetralogy of Fallot. *Heart Fail Rev.* 2020.
- [66] Norman V, Zühlke L, Murray K, Morrow B. Prevalence of feeding and swallowing disorders in congenital heart disease: a scoping review. *Frontiers in Pediatrics* 2022;10:843023. DOI:10.3389/fped.2022.843023.].
- [67] Oliván-Gonzalvo G., Gracia-Balaguer J. Prevalence of congenital heart defects in assigned children for intercountry adoption. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2021;zwab022, doi: 10.1093/eurjpc/zwab022
- [68] Opic, P., Roos-Hesselink, J. W., Cuypers, J. A., Witsenburg, M., van den Bosch, A., van Domburg, R. T., et al. (2016). Longitudinal development of psychopathology and subjective health status in CHD adults: A 30- to 43-year follow up in a unique cohort. *Cardiology in the Young*, 26, 547–555. doi: 10.1017/S1047951115000700
- [69] Opatowsky, A.R., Siddiqi O.K., Webb G.D., Trends in hospitalizations for adults with congenital heart disease in the U.S. *J. Am. Coll. Cardiol.* 54 (2009) 460–467. doi: 10.1016/j.jacc.2009.04.037
- [70] Oyen N, Diaz LJ, Leirgul E, et al. Prepregnancy diabetes and offspring risk of congenital heart disease: a nationwide cohort study. *Circulation.* 2016;133(23):2243–2253. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017465.
- [71] Pados BF. Symptoms of problematic feeding in children with CHD compared to healthy peers. *Cardiology in the Young.* 2019;29(2):152–61. DOI:10.1017/S1047951118001981
- [72] Plana M.N., Zamora J., Suresh G., Fernandez-Pineda L., Thangaratinam S., Ewer A.K. Diagnostic accuracy of pulseoximetry screening for critical congenital heart defects. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 3: CD011912. DOI:10.1002/14651858.
- [73] Shaw GM, Malcoe LH, Lammer EJ, Swan SH. Maternal use of cocaine during pregnancy and congenital cardiac anomalies. *J Pediatr.* 1991;118(1):167–168. doi: 10.1016/s0022-3476(05)81888-8.
- [74] Su XJ, Yuan W, Huang GY, et al. Paternal age and offspring congenital heart defects: a national cohort study. *PLoS One.* 2015;10(3):e0121030. doi: 10.1371/journal.pone.0121030
- [75] Van der Linde D., Konings E.E., Slager M.A., Witsenburg M., Helbing W.A., Takkenberg J.J.M., Roos-Hesselink J.W. Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systematic review and meta-analysis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011;58(21):2241–2247. doi:10.1016/j.jacc.2011.08.025
- [76] Van Gelder MHJ, Roeleveld N, Nordeng H. Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and the risk of selected birth defects: a prospective

cohort study. PLoS One. 2011;6(7):e22174. doi: 10.1371/journal.pone.0022174.

[77] WHO, 2023. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/birth-defects>

[78] Williams LJ, Correa A, Rasmussen S. Maternal lifestyle factors and risk for ventricular septal defects. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2004;70:59–64. doi: 10.1002/bdra.10145.

[79] Yang XY, Li XF, Lu XD, Liu YL. Incidence of congenital heart disease in Beijing, China. *Chin Med J (Engl).* 2009;122(10):1128–1132.

[80] Yang J, Qiu H, Qu P, et al. Prenatal alcohol exposure and congenital heart defects: a meta-analysis. *PLoS One.* 2015;10(6):e0130681. doi: 10.1371/journal.pone.0130681.

[81] Zloto K., Tirosh-Wagner T., Bolkier Y., Bar-Yosef O., Vardi A., Mishali D., Nevo-Caspi Y., Paret G. MiRNA-208a as a Sensitive Early Biomarker for the Postoperative Course Following Congenital Heart Defect Surgery. *Pediatr Cardiol.* 2018; 39(8):1565-1571. doi: 10.1007/s00246-018-1931-7