Генетика и ДНК-диагностика врожденных пороков сердца

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Заклязьминская Елена Валерьевна –
доктор медицинских наук,
заведующая лабораторией
медицинской генетики
ГНЦ РФ ФГБНУ «РНЦХ
им. акад. Б.В. Петровского»
(Москва, Российская Федерация)
E-mail: zhelene@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-6244-9546>

Ключевые слова:

врожденные пороки
сердца, ДНК-диагностика,
пренатальная диагностика,
септальные пороки сердца,
гипоплазия левого сердца,
микроделеционные
синдромы, CATCH22

Заклязьминская Е.В.

Государственный научный центр Российской Федерации, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», 119991, г. Москва, Российская Федерация

Сердце человека – орган, который формируется в эмбриогенезе одним из первых. Основные этапы формирования камер, клапанов и магистральных сосудов завершаются с 3-й до конца 9-й недели гестации. Контроль эмбриогенеза сердца на всех этапах осуществляется за счет большого числа согласованных генетических, эпигенетических и средовых влияний. Известно много генетических и эпигенетических факторов, которые могут нарушить нормальный эмбриогенез и привести к рождению ребенка с врожденным пороком сердца (ВПС).

Эти пороки достаточно частые – выявляются приблизительно у 0,9–1,2% новорожденных, что составляет 20–25% всех врожденных пороков развития. В работе обсуждаются спектр генетических причин ВПС, дифференцированный подход к их выявлению, а также особенности медико-генетического консультирования в отягощенных семьях.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Заклязьминская Е.В. Генетика и ДНК-диагностика врожденных пороков сердца // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. 2021. Т. 9, № 3. Приложение. С. 14–20. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2021-9-3suppl-14-20>

Статья поступила в редакцию 01.08.2021. **Принята в печать** 01.09.2021.

Genetics and genetic diagnostics of congenital heart disease

Zaklyazminskaya E.V.

Petrovsky National Research Center of Surgery, 119991, Moscow, Russian Federation

CORRESPONDENCE

Elena V. Zaklyazminskaya – MD, Head
of Medical Genetics Laboratory,
Petrovsky National Research Centre of
Surgery (Moscow, Russian Federation)
E-mail: zhelene@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-6244-9546>

Keywords:

congenital heart diseases,
DNA diagnostics, prenatal
diagnostics, septal defects,
hypoplastic left heart
syndrome, microdeletion
syndrome, CATCH22

The human heart is the most important organ that is one of the first to form in embryogenesis. During the period from 3th to the end of 9th weeks of gestation, the main stages of the formation of chambers, valves and blood vessels are completed. The control of heart embryogenesis at all stages is carried out due to a large number of coordinated genetic, epigenetic and environmental influences. A large number of genetic and epigenetic factors are known to disrupt normal embryogenesis and lead to the congenital heart disease (CHD) in neonates. These defects are quite frequent and can be detected in approximately 0.9–1.2% of newborns, which is 20–25% of all congenital malformations. The paper discusses the spectrum of genetic causes of CHD, a differentiated approach to their identification, as well as the features of medical and genetic counseling in burdened families.

Funding. The study had no sponsor support.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

For citation: Zaklyazminskaya E.V. Genetics and genetic diagnostics of congenital heart disease. Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky Journal. 2021; 9 (3). Supplement: 14–20. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2021-9-3suppl-14-20> (in Russian)

Received 01.08.2021. **Accepted** 01.09.2021.

Список сокращений

АВК – атриовентрикулярный канал	РНК – рибонуклеиновая кислота
АДЛВ – аномальный дренаж легочных вен	ТМС – транспозиция магистральных сосудов
ВПС – врожденный порок сердца	Array-CGH – Array Comparative Genomic Hybridization (сравнительная геномная гибридизация)
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота	CHD – congenital heart diseases (врожденные пороки сердца)
ДМЖП – дефект межжелудочковой перегородки	FISH – Fluorescent In Situ Hybridization (гибридизация с флуоресцентными зондами)
ДМПП – дефект межпредсердной перегородки	
ЗПМР – задержка психомоторного развития	
МВПР – множественные врожденные пороки развития	

Эпидемиология врожденных пороков сердца

Врожденные пороки сердца (ВПС) выявляются приблизительно у 9–12 из 1000 новорожденных (0,9–1,2%) и составляют 20–25% всех врожденных пороков развития [1, 2].

Эти данные приведены без учета встречаемости двустворчатого аортального клапана, который является самым частым ВПС (1–2% взрослых), и может оставаться бессимптомным долгое время и даже в течение всей жизни [2]. Не менее трети новорожденных с ВПС имеют выраженные нарушения гемодинамики и нуждаются в хирургическом лечении в течение первого года жизни [3].

Поскольку многие ВПС сразу не проявляются гемодинамическими нарушениями, их истинная доля среди новорожденных может быть недооценена. В России ежегодно ВПС диагностируются примерно у 25 тыс. новорожденных. Современные возможности детской кардиохирургии позволяют выполнить реконструкцию и дожить до взрослого возраста почти 90% новорожденных с ВПС [1]. Частота рождения детей с ВПС во всех регионах мира остается относительно стабильной, но в странах с развитой медицинской помощью количество пациентов с ВПС растет во всех остальных возрастных группах. Благодаря развитию хирургических и медикаментозных методов лечения суммарная доля взрослых людей с ВПС увеличивается, что становится еще заметнее с развитием пренатальной диагностики. В настоящее время в абсолютных цифрах число взрослых с ВПС превысило число детей [4]. Естественное следствие увеличения числа взрослых пациентов с ВПС – рост запроса на медико-генетическое консультирование и генетическую диагностику, оценку повторного риска ВПС в отягощенных семьях и использование вспомогательных репродуктивных технологий.

Основные этапы эмбриогенеза сердца

Развитие сердца начинается на очень ранних стадиях эмбриогенеза (рис. 1). На этапе гаструляции (от 7 до 17 дней) кардиогенные мезодермальные клетки возникают по обе стороны от средней линии и формируют 1-е и 2-е сердечные

поля [5]. Сердечные поля встречаются в центре вентральной части эмбриона и формируют сердечные валики. Из клеток 1-го сердечного поля формируются левый желудочек, левое и правое предсердия; клетки 2-го сердечного поля являются предшественниками правого желудочка, части предсердий и выносящего тракта [5].

На 24-й день (3 нед) внутриутробного развития, когда размер эмбриона составляет всего 2 мм, сердце уже представлено пульсирующей линейной сердечной трубкой с сосудистым синусом. Затем сердечная трубка начинает выпетливаться, и к 6-й неделе зачатки камер сердца занимают свое постоянное положение относительно друг друга, а выносящий тракт оказывается на одной линии с формирующимися перегородками камер и атриовентрикулярным каналом.

Важно отметить, что в процессе формирования митральный и трикуспидальный клапаны имеют общее происхождение и контролируются одними группами транскрипционных факторов [6]. Билатеральные дуги аорты трансформируются в магистральные сосуды. Клетки нейронального гребня мигрируют в направлении выносящего тракта; впоследствии выносящий тракт удлиняется и обеспечивает надлежащий контакт с магистральными сосудами.

Клетки нервного гребня в процессе дифференцировки и миграции участвуют в формировании клапанов аорты и легочной артерии, дают начало клеткам синусового и атриовентрикулярных узлов, а также волокнам проводящей системы сердца [6, 7]. К концу 9-й недели основные этапы формирования камер, клапанов и магистральных сосудов завершаются, однако полное созревание сердца происходит к концу гестационного периода.

Контроль эмбриогенеза сердца на всех этапах осуществляется за счет большого числа согласованных генетических (транскрипционные факторы, сигнальные пути, некодирующие РНК и т.д.), эпигенетических (например, метилирование) и средовых факторов (метаболические, температурные, медикаментозные и др.).

Рис. 1. Основные этапы эмбриогенеза сердца [по 5–8, с изменениями]

Fig. 1. Milestones in the cardiac development [by 5–8, modified]

Известно, что формирование сердца наиболее уязвимо в I триместре беременности: период наибольшей чувствительности к неблагоприятным воздействиям – до 7 нед, средней чувствительности – от 7 до 12 нед внутриутробного развития [8, 9]. Любые нарушения нормального эмбриогенеза сердца вследствие генетических и средовых влияний или их комбинации ведут к развитию ВПС. При воздействиях на плод в эти сроки возникают крупные дефекты септации (ДМПП, ДМЖП), гипоплазия левого сердца, пороки аортального и легочного клапанов и магистральных сосудов (в том числе ТМС, частичный и полный АДЛВ).

Генетические и негенетические факторы в формировании врожденных пороков сердца

Диапазон причин, которые могут привести к нарушению формирования сердца и магистральных сосудов, очень широк. Поэтому решение вопроса о первичном или вторичном характере порока требует тщательного изучения семейного и индивидуального анамнеза. Известны многочисленные внешние факторы, в том числе лекарственные препараты, которые существенно увеличивают риск рождения ребенка с ВПС. Поэтому при сборе анамнеза особое внимание уделяется изучению неблаго-

приятных влияний, которые могли воздействовать на плод в критические периоды формирования сердца и магистральных сосудов. Некоторые частые внешние причины нарушений эмбриогенеза суммированы в табл. 1. Современные представления о соотношении первичных и вторичных причин ВПС представлены на рис. 2 [10].

Далеко не всегда удастся дифференцировать причины ВПС, отличить генетические причины произошедшего сбоя от вторичных и мультифакториальных влияний. Такой вопрос имеет не только академический интерес, но и вполне практическое значение.

Установление причины порока сердца необходимо для уточнения диагноза, оценки риска наследования или повторного рождения ребенка с ВПС, а также для выявления потенциально курable заболеваний, которые требуют специализированных протоколов лечения. В случае тяжелых ВПС родители также заинтересованы в проведении пренатальной ДНК-диагностики при последующей беременности, а также в применении вспомогательных репродуктивных технологий. Оценка повторных рисков, применение методов ранней (пренатальной) ДНК-диагностики и репродуктивная помощь семье возможны только при условии, что причина заболевания однозначно установлена.

Таблица 1. Примеры внешних причин нарушений эмбриогенеза сердца и ассоциированных аномалий [по 1, 2, 12]

Синдром	ВПС	Ассоциированные аномалии
Фетальный алкогольный синдром	ДМПП, ДМЖП	Гипотрофия, микроцефалия, сглаженный фильтр, узкая верхняя губа, узкие глазные щели
Материнская диабетическая эмбриопатия	ДМЖП	Другие ВПС (ТФ, <i>truncus arteriosus</i>), дефекты нервной трубки, синдром каудальной регрессии, гипоплазия костей носа, голопрозэнцефалия
Материнская ФКУ	ДМЖП	Гипотрофия, микроцефалия
Вальпроатный синдром	ДМПП, ДМЖП	Лицевые аномалии, суставные контрактуры, <i>spina bifida</i>
Талидомидовый синдром	ДМПП, ДМЖП	Краниофациальные дефекты, нарушения зрения, слуха, редукционные пороки конечностей
vitA>10 000 ЕД/сут	ДМПП, ДМЖП	Краниофациальные дефекты, дефекты ушных раковин
<i>Rubella virus</i>	ВОПЖ	Микроцефалия, ЗПМР, катаракта
Изотретиноин (13-цис-ретиноевая кислота)	ДМЖП	Микроцефалия, маленькие уши, расщепление нёба

Примечание. Здесь и в табл. 2–4: расшифровка аббревиатур дана в тексте.

Вариаций нарушений нормального развития сердца очень много, как и подходов к классификации. Одной из первых клинических классификаций, используемых до сих пор, было выделение синих (цианотичных) и белых (нецианотичных) пороков сердца на основе ведущего нарушения гемодинамики [11]. В 2007 г. L.D. Botto предложил классификацию пороков сердца, основанную на сходстве, сложности и предполагаемой эмбриологической причине ВПС [12]. Однако каждая классификация решает свою задачу.

Для целей медико-генетического консультирования и выбора стратегии генетического обследования удобно выделять изолированные ВПС (при отсутствии поражения других органов и систем) и синдромные, при которых ВПС сочетается с другими врожденными аномалиями. Именно это дихотомическое деление, а также отягощенность семейного анамнеза лежат в основе выбора тактики генетического обследования (рис. 3) [13].

В 80% случаев ВПС является единственной аномалией новорожденного ребенка [10], и его называют изолированным независимо от сложности изменений внутрисердечной анатомии и выраженности гемодинамических нарушений. Около 20% детей с ВПС имеют различные внесердечные аномалии развития и/или психоневрологическую симптоматику, что рассматривается как синдромные формы [10]. При этом только у половины детей с явно синдромными формами пороков сердца клинические синдромы четко идентифицируются, в остальных случаях ставят диагноз «синдром МВНР».

Было показано, что у детей с изолированными ВПС и при синдромных ВПС с проявлениями системного заболевания, особенно в сочетании с неврологическим и интеллектуальным дефицитом, спектр генетических находок существенно различается [14].

При синдромных ВПС основными находками являются крупные цитогенетические ано-

Рис. 2. Соотношение выявляемых генетических и негенетических причин врожденных пороков сердца [по 1, 2, 4, с изменениями]

Fig. 2. Spectrum of genetic and non-genetic causes of CHD [by 1, 2, 4, modified]

малии – анеуплоидии (числовые нарушения хромосом) и хромосомные перестройки размером от 1 Mb, которые выявляются в 9–18% случаев [14, 15].

Исторически анеуплоидии были первыми известными генетическими аномалиями, идентифицированными у детей с ВПС. Поскольку при анеуплоидиях затронута копияность целых хромосом, клинические проявления числовых аномалий хромосом чаще мультисистемные и тяжелые. Среди детей с числовыми аномалиями хромосом около 98% имеют экстракардиальные проявления [2]. Наиболее частым в этой группе является синдром Дауна (трисомия по 21-й хромосоме) – на него приходится около половины всех подтвержденных хромосомных нарушений. Наиболее частыми пороками сердца при синдроме Дауна являются полная форма АВК, а также ДМПП, ДМЖП, ОАП и тетрада Фалло [10]. Другие ВПС также могут наблюдаться при синдроме Дауна, хотя и реже.

Около 20% хромосомных пороков сердца приходится на синдромы Патау (трисомия 13) и Эдвардса (трисомия 18). Более 90% детей с трисомиями по 13-й и 18-й хромосомам рождаются с ВПС, и наиболее частыми из них являются клапанные пороки сердца, ДМЖП и ОАП. Числовые аномалии половых хромосом, включая синдром Шерешевского–Тернера (моносомия 45,XO) выявляются у 3% детей с синдромными ВПС [10]. Также в этой группе пациентов нередко встреча-

Рис. 3. Алгоритм ДНК-диагностики причин врожденных пороков сердца в отягощенных семьях [по 13, 16, с изменениями]

Расшифровка аббревиатур дана в тексте.

Fig. 3. Algorithm of genetic diagnostics of the CHD in the burdened families [by 13, 16, modified]

Explanation of abbreviations is given in the text.

Таблица 2. Наиболее частые хромосомные аномалии, ассоциированные с врожденными пороками сердца [2, 10, 11]

Хромосомное заболевание	Спектр наблюдаемых врожденных пороков сердца
<i>Анеуплоидии</i>	
Синдром Дауна (трисомия 21)	ДМПП, ДМЖП, тетрада Фалло, открытый артериальный проток
Синдром Патау (трисомия 13)	ДМПП, ДМЖП, тетрада Фалло, клапанная дисплазия, конотрункальные пороки
Синдром Эдвардса (трисомия 18)	ДМЖП, тетрада Фалло, клапанная дисплазия
Синдром Шерешевского–Тернера (моносомия X, 45,X0)	Синдром гипоплазии левого сердца, двустворчатый аортальный клапан, коарктация аорты, стеноз аортального клапана
Синдром Клайнфельтера (трисомия X, 47,XXY)	Клапанная дисплазия, аномальное отхождение коронарных артерий от легочной артерии
Синдром X-полисомии (47,XXX)	ДМПП, ДМЖП, коарктация аорты, стеноз легочной артерии
<i>Частичные моносомии/трисомии</i>	
Делеция 1p36	Открытый артериальный проток, общий артериальный ствол, тетрада Фалло, аномалии восходящей аорты (дилатация, коарктация), аномальное отхождение правой коронарной артерии, транспозиция магистральных сосудов
Делеция 11q ter- (синдром Якобсена)	ДМПП, ДМЖП, аномалии клапанов, тетрада Фалло, аномалия Эбштейна
<i>Микроделеции/микродупликации</i>	
Микродупликация 1q21.1	Тетрада Фалло, транспозиция магистральных сосудов, стеноз клапана легочной артерии
Микроделеции 7q11.23 (синдром Вильямса)	Надклапанный стеноз аорты, стеноз легочной артерии, мембранозный ДМЖП, гипоплазия/обструкция митрального клапана, гипоплазия аорты, стеноз аортального клапана, синдром гипоплазии левого сердца
Микроделеции 22q11 (велокардиофациальный синдром, CATCH22)	Тетрада Фалло, сочетание перимембранозного ДМЖП с аномалиями дуги аорты, изолированные аномалии дуги аорты, коарктация аорты, общий артериальный ствол, двойное отхождение артерий от правого желудочка

ются частичные моносомии, например синдром Вольфа–Хиршхорна (4p⁻) и синдром «кошачьего крика» (терминальная делеция 5p⁻).

Существенная часть случаев синдромных ВПС связана с субмикроскопическими хромосомными перестройками, которые невозможно диагностировать классическим кариотипированием. Для выявления делеций и дупликаций меньшего размера используют методы молекулярного кариотипирования (FISH) и сравнительную геномную гибридизацию (Array-CGH).

В настоящее время описаны более 40 микроделеционных и микродупликационных синдромов, из них самые частые – микроделеции региона 22q11 (синдром CATCH22, или велокардиофациальный), микродупликации региона 1q21.1, являющиеся причиной конотрункальных пороков сердца, и синдром Вильямса (делеция региона 7q11.23), который чаще всего сопровождается надклапанным стенозом аорты и стенозом легочной артерии (табл. 2) [2, 15–17].

Таблица 3. Генетические причины моногенных врожденных пороков сердца [2, 10, 11]

Тип ВПС	Частота в популяции	Вовлеченные гены
ДМЖП	1:300	GATA4, CITED2, ETS1, TBX5, TBX1, NKX2-5
ДМПП	1:1000	MYH6, ACTC1, GATA4, TBX20, TLL1, CITED2, GATA6, TBX5, TBX6, NKX2-5, GATA4, NR2F2, ACVR1/ALK2, CRELD1
Дефект атриовентрикулярного канала	1:1300	GJA1, GATA6, GATA4, CRELD1, NR2F2, TBX5, NKX2-5
Персистирующий артериальный проток (ОАП)	1:11 000	ACTA2, PRDM6, R187, TFAB2B, SMADIP1, TGFBRI/2, PTPN11
Коарктация аорты	1:7000	NOTCH1, NR2F1, SMAD6, NKX2-5, NKX2-6, GATA6, TBX1
Двустворчатый аортальный клапан	1:100	NOTCH1
Врожденный стеноз аортального клапана (подклапанный, клапанный, надклапанный)	1:12 500	ELN, NR2F2, NOTCH1, SMAD6, TAB2, ROBO4
Врожденный стеноз клапана легочной артерии	1:2500	PTPN11, SOS1, JAG1, ELN, GATA4
Общий артериальный ствол	1:10 000	NKX2-5, NKX2-6, GATA6, TBX1, ACTA2, R187
Тетрада Фалло	1:2000	JAG1, TBX1, NKX2-5, NKX2-6, GATA4, GATA5, GATA6, NR2F2, ZFPM2/FOG2, NOTCH1, TAB2
ТМС	1:3000	GATA4, NKX2-5, MED13L, PITX2
Гипоплазия левого сердца/единственный желудочек сердца	1:7000	GJA1, NKX2-5, PCDHA13, NOTCH1

Таблица 4. Пример таблицы эмпирического повторного риска (%) для частых *изолированных* врожденных пороков сердца (ВПС) у одного из родителей

Тип ВПС	Риск повторения ВПС у ребенка при изолированном ВПС матери	Риск повторения ВПС у ребенка при изолированном ВПС отца
ДМПП	4–6	1,5–3,5
ДМЖП	6–10	2–3,5
Дефект атриовентрикулярного канала	11,5–14	1–4,5
ОАП	3,5–4	2–2,5
Коарктация аорты	4–6,5	2–3,5
Врожденный стеноз аортального клапана	8–18	3–4
Врожденный стеноз клапана легочной артерии	4–6,5	2–3,5
Синдром Эйзенменгера	6	Нет данных
Тетрада Фалло	2–2,5	1,5
ТМС	3–5	3–5
Гипоплазия левого сердца/единственный желудочек сердца	21	21

По некоторым оценкам, точечные мутации в отдельных генах при тяжелых ВПС могут составлять до 10%, причем значительная часть мутаций возникают *de novo* [18]. Постоянно растет число известных генов, мутации в которых могут быть причиной нарушений нормального развития сердца. Чаще всего гены, ответственные за формирование ВПС, кодируют транскрипционные факторы, регуляторы метилирования и гистоновых белков, а также белки сигнальных путей, управляющих ростом и дифференцировкой клеток. В табл. 3 приведены некоторые наиболее частые моногенные причины ВПС и ассоциированные с ними клинические фенотипы.

В настоящее время таргетные панели генов для диагностики моногенных причин ВПС насчитывают до сотни наименований.

Изолированные ВПС охватывают около 80% случаев ВПС. При этом доля явно семейных случаев составляет около 3%. У детей с изолированными ВПС доля выявляемых генетических нарушений существенно меньше. Хромосомные синдромы, главным образом микроделеционные, обнаруживаются примерно у 3% новорожденных с ВПС [10]. На долю моногенных форм, предположительно, также приходится около 3–5% случаев изолированных форм ВПС, однако перечень генов, ответственных за изолированные ВПС, тоже ежегодно пополняется. В случае выявления генетической причины порока риск повторного рождения ребенка с такой же аномалией полностью определяется характером выявленного патогенного изменения и может колебаться от практически нулевого (аутосомно-доминантные мутации, возникшие *de novo*) до почти 100% (некоторые семейные сбалансированные транслокации при подтвержденном носительстве у одного из родителей).

Однако при современном уровне знаний, если порок сердца изолированный и спорадический, маловероятно, что даже широкая генетическая диагностика приведет к выявлению причины. Согласно консенсусному документу рабочих групп Европейского общества кардиологов (2020), клинико-экономическая эффективность генетической диагностики в таких семьях невысока, и им показано только медико-генетическое консультирование [13].

В среднем изолированные ВПС имеют невысокий риск повторения в семье и оцениваются в 3–4%, однако для разных ВПС и семейной отягощенности эти значения будут отличаться, порой весьма существенно. Поэтому более надежно при обсуждении прогноза в семье пользоваться таблицами эмпирического риска, хотя при этом возникают определенные затруднения: сводных таблиц эмпирического риска по всем типам пороков сердца нет, эти данные приходится компилировать из большого числа разрозненных источников преимущественно 15–20-летней давности (табл. 4). Если в процессе консультирования возникает необходимость оценить потенциальный эффект со стороны лекарственных препаратов на развитие плода, в том числе тератогенный, большую помощь оказывают специализированные руководства, которые регулярно обновляются и содержат информацию о потенциальном влиянии на плод [19].

Заключение

Несмотря на большое число исследований и имеющихся данных мы еще очень далеки от понимания причин большинства пороков сердца. Во многом это связано с природой изучаемого процесса – эмбриогенезом человека на ранних стадиях развития. Прямых наблюдений за развитием

плода и органогенезом у человека очень мало, трудно подобрать адекватную биологическую модель, в которой бы воспроизводилось все многообразие и этапность генетических и эпигенетических факторов, воздействующих на эмбриогенез сердца. Тем не менее имеющиеся генетические технологии могут оказать диагностическую помощь многим семьям с пациентами с ВПС.

Современные рекомендации по консультированию и ДНК-диагностике позволяют не

только определить, кому нужно генетическое исследование, но и очертить группу семей, которые маловероятно получают пользу от длительного и затратного генетического тестирования. Но даже в таких семьях корректное медико-генетическое консультирование и обсуждение цифр эмпирического риска повторного рождения больного ребенка позволяет подобрать семье оптимальную репродуктивную стратегию.

Литература/References

1. Baumgartner H., De Backer J., Babu-Narayan S.V., Budts W., Chessa M., Diller G.P., et al.; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease. *Eur Heart J.* 2021; 42 (6): 563–645. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa554> PMID: 32860028.
2. Pierpont M.E., Brueckner M., Chung W.K., Garg V., Lacro R.V., McGuire A.L., et al.; American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and Council on Genomic and Precision Medicine. Genetic basis for congenital heart disease. Revisited: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2018; 138: e653–711.
3. Leirgul E., Fomina T., Brodwall K., Greve G., Holmstrom H., Vollset S.E., et al. Birth prevalence of congenital heart defects in Norway 1994–2009 – a nationwide study. *Am Heart J.* 2014; 168: 956–64.
4. Marelli A.J., Ionescu-Ittu R., Mackie A.S., Guo L., Dendukuri N., Kaouache M. Lifetime prevalence of congenital heart disease in the general population from 2000 to 2010. *Circulation.* 2014; 130: 749–56. PubMed: 24944314.
5. Rufaihah A.J., et al. Mending a broken heart: In vitro, in vivo and in silico models of congenital heart disease. *Dis Model Mech.* 2021; 14: dmm047522. DOI: <https://doi.org/10.1242/dmm.047522>
6. Evans S.M., Yelon D., Conlon F.L., Kirby M.L. Myocardial lineage development. *Circ Res.* 2010; 107 (12): 1428–44. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.110.227405> PMID: 21148449; PMCID: PMC3073310.
7. Srivastava D. Making or breaking the heart: from lineage determination to morphogenesis. *Cell.* 2006; 126 (6): 1037–48. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.09.003> PMID: 16990131.
8. Graham J.M. Jr, Sanchez-Lara P.A. Smith's Recognizable Patterns of Human Deformation. 4th ed. Elsevier, 2015: 416 p. ISBN-13:978-0323294942.
9. Starkovich M., Lalani S.R., Mercer C.L., Scott D.A. Chromosome 5q33 deletions associated with congenital heart defects. *Am J Med Genet A.* 2016; 170 (12): 3338–42. DOI: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.37957> Epub 2016 Sep 2. PMID: 27589475.
10. Lalani S.R., Belmont J.W. Genetic basis of congenital cardiovascular malformations. *Eur J Med Genet.* 2014; 57 (8): 402–13. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2014.04.010> Epub 2014 Apr 30. PMID: 24793338; PMCID: PMC4152939.
11. Diz O.M., Toro R., Cesar S., Gomez O., Sarquella-Brugada G., Campuzano O. Personalized genetic diagnosis of congenital heart defects in newborns. *J Pers Med.* 2021; 11 (6): 562. DOI: <https://doi.org/10.3390/jpm11060562> PMID: 34208491; PMCID: PMC8235407.
12. Botto L.D., Lin A.E., Riehle-Colarusso T., Malik S., Correa A. Seeking causes: classifying and evaluating congenital heart defects in etiologic studies. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2007; 79: 714–27.
13. De Backer J., Bondue A., Budts W., Evangelista A., Gallego P., Jondeau G., et al. Genetic counseling and testing in adults with congenital heart disease: a consensus document of the ESC Working Group of Grown-Up Congenital Heart Disease, the ESC Working Group on Aorta and Peripheral Vascular Disease and the European Society of Human Genetics. *Eur J Prev Cardiol.* 2020; 27 (13): 1423–35. DOI: <https://doi.org/10.1177/2047487319854552> Epub 2019 Jun 11. PMID: 31184212.
14. Sifrim A., Hitz M.P., Wilsdon A., Breckpot J., Turki S.H., Thienpont B., et al. Distinct genetic architectures for syndromic and nonsyndromic congenital heart defects identified by exome sequencing. *Nat Genet.* 2016; 48 (9): 1060–5. DOI: <https://doi.org/10.1038/ng.3627> Epub 2016 Aug 1. PMID: 27479907; PMCID: PMC5988037.
15. Zaidi S., Brueckner M. Genetics and genomics of congenital heart disease. *Circ Res.* 2017; 120 (6): 923–40. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.309140>
16. Benke P.J. The isotretinoin teratogen syndrome. *JAMA.* 1984; 251 (24): 3267–9. PMID: 6587131.
17. Zaidi S., Choi M., Wakimoto H., Ma L., Jiang J., Overton J.D., et al. De novo mutations in histone-modifying genes in congenital heart disease. *Nature.* 2013; 498 (7453): 220–3. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature12141> Epub 2013 May 12. PMID: 23665959; PMCID: PMC3706629.
18. Breckpot J., Thienpont B., Peeters H., de Ravel T., Singer A., Rayyan M., et al. Array comparative genomic hybridization as a diagnostic tool for syndromic heart defects. *J Pediatr.* 2010; 156 (5): 810–7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2009.11.049> Epub 2010 Feb 6. PMID: 20138633.
19. Drugs During Pregnancy and Lactation. Treatment options and risk assessment. Edited by Ch. Schaefer, Paul Peters, and Richard K. Miller. 2nd Ed. Elsevier, 2007, 875 pages