

DIAGNOSTICUL PRENATAL AL PATOLOGIEI SCHELETULUI

Hristiana CAPROS,
Catedra Obstetrică și Ginecologie, Universitatea
de Stat de Medicină și Farmacie Nicolae Testemițanu

Summary

Prenatal diagnosis of skeletal pathology

The study the skeletal pathology weight in embryo-fetal malformations (EFM) structure of pregnant women from Republic of Moldova. The results of antenatal diagnosis in pregnant women from RM revealed the presence of the following risk factors for EFM: maternal age over 35 years – an average of 632 (52.5%), personal pathological history – 143 (11.9%), obstetric history – 161 (13.4%) and family history of EFM – 54 (4.5%), the presence of occupational hazards – 30 (2.5%), paternal age over 45 years – 21 (1, 7%) cases. Distribution of pregnant women after the residence revealed prevalence in cities: Chișinău (53.3% of total), Bălți (4.5%), Tiraspol (3.5%), compared with women of rural areas. The majority of pregnant women were from the central zone of the country, in comparison with the north, east and south of the country (62.7% vs 14.8%, 11.8% and 10.7%, $p < 0.001$). The structure of severe fetal malformations, dominant were EFM of central nervous system – 37.4%, followed by cardiovascular EFM, which had more severe functional symptoms – 30.7%, the reno-urinary – 8.7%, musculo-skeletal – 8.3%, digestive – 5.8%, maxillofacial – 3.9%, multiple malformations were confirmed in 1.9%.

Keyword: embryo-fetal abnormalities, birth defects, antenatal diagnosis, ultrasound.

Резюме

Пренатальная диагностика врожденных аномалий опорно-двигательного аппарата

Цель работы – изучение скелетной патологии в структуре эмбриональных пороков развития плода у беременных женщин в Республике Молдова. Результаты пренатальной диагностики у женщин Р. Молдова показали наличие следующих факторов риска для эмбрио-фетальных мальформаций: возраст матери старше 35 лет – в среднем 632 (52,5 %), вредные привычки – у 143 (11,9%) беременных, отягощенный акушерский анамнез – 161 (13,4%), наличие аномалий развития у близких родственников – 54 (4,5%), наличие профессиональных вредностей – 30 (2,5%), по отцовской линии возраст старше 45 лет – в 21 (1,7%) случаев. Большинство беременных женщин после проживания в городах: Кишинэу (53,3 % от общего числа), Бэлць (4,5%), Тирасполь (3,5%), по сравнению с женщинами из сельской местности. Большинство беременных женщин были из центральной зоны страны, по сравнению с севером, востоком и югом страны (62,7% соответственно 14,8%, 11,8% и 10,7%, $p < 0,001$). В структуре тяжелых пороков развития плода, доминировали эмбрио-фетальные мальформации центральной нервной системы – 37,4 %, далее следуют сердечно-сосудистые мальформации, у которых были более тяжелые функциональные нарушения – 30,7%, мочевыделительной системы – 8,7%, опорно-двигательного аппарата – 8,3%, органов пищеварения – 5,8%, челюстно-лицевой – 3,9%. Множественные пороки были отмечены в 1,9% случаев.

Ключевые слова: аномалии эмбриона и плода, врожденные дефекты, пренатальная диагностика, УЗИ.

Introducere

Datele Registrului Național de Malformații Congenitale al Republicii Moldova reflectă majorarea incidenței malformațiilor embriofetale (MEF) în ultimii ani de la 11,0 la 16,9 la 1000 de nou-născuți. Potrivit estimărilor Institutului de Cercetări Științifice în domeniul Ocrotirii Sănătății Mamei și Copilului (2010), în Republica Moldova malformațiile congenitale reprezintă o cotă importantă, constituind prima cauză de deces în structura mortalității neonatale timpurie – 26,3%, cauza a doua în structura mortalității perinatale – 17,7% și cauza a treia de pierderi fetale în structura mortinatalității – 12,3% [1].

Actualmente în republică au devenit foarte frecvente cazurile de spina bifida – 2,3 la 10.000 cazuri. Totodată, această maladie poate fi detectată prin diagnostic antenatal avizat, care ar permite reducerea nașterilor de copii afectați, cu diminuarea concomitentă a mortalității perinatale și infantile. Diagnosticul timpuriu al malformațiilor constituie o prioritate și reprezintă apanajul actual al medicinei prenatale, având în vedere fiabilitatea implicațiilor medicale, dar și sociale ale nașterii unui copil malformat [2, 3].

Scopul studiului a fost cercetarea ponderii patologiei scheletului în structura malformațiilor embriofetale la gravide în Republica Moldova.

Material și metode de cercetare

Cercetarea clinică a fost efectuată în cadrul IMSP Spitalul nr. 1 Chișinău, la Centrul Național de Sănătate a Reproducerii și Genetică Medicală din Republica Moldova. Metoda de cercetare personală a urmat algoritmul diagnosticului prenatal timpuriu al anomaliilor fetale, fiind un studiu clinico-aplicativ, prospectiv.

În studiu au fost incluse 1203 de gestante cu suspjecție de malformații embriofetale în trimestrele I și II de sarcină, trimise pentru consultație în Centrul Național de Sănătate a Reproducerii și Genetică Medicală din Republica Moldova în perioada 2009-2011. Gestantele au fost incluse în studiu în ordinea adresării, în baza consimțământului informat. Ele prezentau o structură socioeconomică și etnică comparabilă. Studiul a fost aprobat de Comitetul Național de Etică pentru studiul clinic al medicamentelor și metodelor noi de tratament al MS RM (nr. 331, 03.06.2010).

Criteriile de referire a gravidelor au fost cele ce urmează, gravida prezentând cel puțin una din următoarele caracteristici:

- vârsta maternă avansată (≥ 35 de ani);
- vârsta paternă avansată (≥ 40 de ani);
- anamneza obstetricală agravată (avorturi spontane recurente, morți-născuți, sarcini stopate în evoluție, anembrionie);
- nașterea copiilor cu malformații congenitale, defecte de tub neural, cromozomopatie în antecedente;
- anamneza personală agravată (retard fizic, retard mintal, vicii cardiace, diabet zaharat, boli de colagen etc.);
- antecedente eredocolaterale de cromozomopatii, retard psihic sau fizic, malformație, patologie sindromală;
- expunerea la factori eventual teratogeni în perioada periconcepțională (radiația ionizată, electromagnetică, cu unde scurte, razele ultraviolete, undele X și gama, neutronii, agenți infecțioși: agenții microbieni; virusurile: citomegalovirus, virusul herpetic, virusul rujeolei, al rujeolei, virusul gripal) etc.;
- utilizarea unor remedii medicamentoase sau toxice cu risc posibil malformativ;
- referire la cererea gestantei.

În funcție de anul cercetării, în lotul din RM au fost cercetate 378 în 2009, 386 în 2010 și în 2011 – 439 gravide. Gestantele din lotul studiat au fost examinate în conformitate cu Algoritmul diagnosticului prenatal, iar Protocolul-standard a cuprins ancheta cu date demografice, anamnestică, clinice și evidențele cu privire la evoluția sarcinii, rezultatele examinării ecografice între 11 și 14 săptămâni și în trimestrul II de sarcină cu aparatul *Voluson E8* (GE Medical Systems, Solingen, Germania) sau *IU22* (Philips Healthcare, Hamburg, Germania), sonda endovaginală de 7 MHz și abdominală de 5,5 MHz, cu posibilitate de achiziție tridimensională și reconstructivă în timp real.

Examenul ultrasonografic în trimestrele I și II se începea prin evaluare transabdominală, pentru a avea o viziune de ansamblu asupra organelor pelvine, asupra anexelor, căutând o patologie, apoi ce

trecea la examenul fătului. În I trimestru, prin acest procedeu se măsurau lungimea craniocaudală, claritatea nucală, claritatea intracerebrală, unghiul facial superior, unghiul facial inferior, osul nazal, ceilalți markeri fiind mai ușor analizați prin abord transvaginal. Abordul transvaginal a fost necesar pentru completarea examenului morfologic timpuriu al fătului, fiind recunoscută superioritatea acestuia față de accesul transabdominal și posibilitatea realizării unui examen morfologic complet în 82% cazuri. În trimestrul II, structurile inaccesibile la evaluarea transabdominală au putut fi abordate prin examenul transvaginal. În trimestrele I și II, s-a înregistrat prezența anomaliilor structurale și a markerilor ecografici.

Malformațiile congenitale majore și minore determinate au fost grupate în 7 categorii, în funcție de localizare: de sistem nervos central, cardiace, toraco-pulmonare, de tub digestiv și perete abdominal, genitourinare, ale membrelor, ale feței, ale anexelor, conform Clasificării Statistice Internaționale a Bolilor și a Problemelor Legate de Sănătate, revizia a 10-a (ICD-10), OMS, Compartimentul XVII.

Rezultate

Studiul de distribuție a gravidelor conform depistajului MEF a determinat că din lotul total de gravide din RM, 1203 paciente, 1165 erau cu factori clinici de risc malformativ, respectiv 485 cazuri cu suspjecție de MEF în trimestrul I de sarcină și considerabil mai multe – 680 cazuri – în trimestrul II (41,6% versus 58,4%, $p < 0,01$). Pentru consultație genetică din dorință proprie, în lipsa factorilor clinici de risc s-au adresat 38 paciente; adresabilitatea la dorință a constituit 44 cazuri cu factori clinici de risc malformativ la 6 gravide.

S-au exclus cazurile (38) în care nu a existat argumentul clinic pentru amniocenteză. Ponderea gravidelor cu antecedente patologice, depistate cu suspjecție de MEF în trimestrul I de sarcină, nu se deosebea de rata gravidelor cu risc integrat înalt de MEF (48,2% vs 51,8%, $p > 0,05$). Printre gravidele cu risc integrat înalt de MEF, prevalau cele cu markeri serici de anomalii cromozomiale (65,3% vs 34,7%, $p < 0,001$), comparativ cu gravidele care au prezentat semne ecografice de malformații.

Analiza structurii markerilor ecografici de MEF, depistați în I trimestru (87 de cazuri), a relevat că cel mai frecvent a fost depistată hipertranslucența nucală fetală la 63 (73,5%) gravide, urmată de hipoplazia oaselor nazale – la 17 (19,5%, $p < 0,001$), mai rar a fost detectat ductusul venos patologic – la 5 (5,7%) și acrania – untr-un caz.

Printre cele 680 (58,4%) de gravide depistate cu suspjecții de MEF în trimestrul II de sarcină, ponderea

antecedentelor patologice nu a fost diferită de rata gravidelor cu risc integrat înalt de MEF (50,6% vs 49,4%, $p > 0,05$), iar riscul integrat înalt de MEF s-a constatat mai frecvent la femeile cu semne ecografice de malformații (61,3% vs 38,7%, $p < 0,001$) comparativ cu cele care au prezentat markeri serici elevați de anomalii cromozomiale. La această etapă, 34 gravide au refuzat depistarea invazivă a MEF.

Observând structura anomaliilor ecografice depistate în trimestrul II (206 gravide din RM), am dedus că cea mai frecventă a fost patologia sistemului nervos central, urmată de patologia cardiovasculară (37,4% vs 30,7%, $p < 0,01$). Mai rar a fost detectată patologia renourinară – la 18 (8,7%, $p < 0,01$) persoane, cea osteomusculară – la 17 (8,3%, $p < 0,01$), digestivă – 12 (5,8%, $p < 0,01$), anomaliile faciale – 8 (3,9%, $p < 0,01$), cele de cordon și placentă – la 7 (3,4%, $p < 0,01$), iar cele multiple – la 4 (1,94%, $p < 0,01$) gravide.

Structurarea anomaliilor grave prezente la 28 de gravide (13,6% din cele depistate în trimestrul II) a relevat că prevalează cazurile cu semne de malformații ale aparatului cardiovascular – la 10 (35,7%), osteomuscular – la 6 (21,4%), ale sistemului nervos central – la 4 (14,3%), cu polimalformații au fost 4 (14,3%) cazuri, cu defecte renourinare – 3 (10,7%, $p < 0,001$), digestive – 1 (3,6%) caz ($p < 0,001$ pentru toate comparațiile). Detalierea MEF grave a conturat următoarele entități: în cadrul sistemului nervos central s-au reperat semne ecografice fetale de ventriculomegalie la 3 și holoprozencefalie – la o gravidă. În structura MEF cardiovasculare (10 cazuri) au predominat semnele ecografice fetale de triada/tetrada Fallot – la 8 gravide, iar ventricul unic și hipoplazia VS s-au atestat la câte o gravidă.

În structura MEF osteomusculare (6 cazuri) s-au distins 3 gravide cu semne de spina bifida, 2 – cu hipocondroplazie și 1 caz – cu acondroplazie. MEF renourinare (3 cazuri) au inclus 3 gravide cu semne de agenezie renală fetală.

MEF a aparatului digestiv a fost prezentă într-un caz cu omfalocel. Polimalformațiile (4 cazuri) au inclus 4 combinații diferite de MEF.

Evaluarea în dinamică a gravidelor a relevat: avort spontan, ce s-a produs la 8 (0,71%) gravide; deces perinatal – în 38 (3,2%) de cazuri și naștere naturală în alte 638 (54,7%) de cazuri; din studiu au fost omise 387 (33,2%) gravide. Cauzele pierderilor reproductive au fost: polimalformații embriofetale grave, în special MEF cardiovasculare care, comparativ cu cele renourinare și patologia sistemului nervos central, s-au prezentat în următoarea distribuție: 52,6% vs 26,4% și, respectiv, 21,0%; $p < 0,01$.

Discuții

În 20-30% din cazuri, MEF au la bază o mutație genică sau o anomalie cromozomială. În 50% din

cazuri, cauza adevărată a malformației rămâne necunoscută. Ca urmare a acțiunii factorilor nocivi, se pot dezvolta avorturi spontane, retard în creșterea fătului, moartea intrauterină a fătului sau a copilului nou-născut, dar și dezvoltarea ulterioară psihică și fizică pot fi deteriorate în diferită măsură. În procesul patologic al maladiilor genetice sunt implicate multe organe și sisteme. Deosebit de frecvent este afectat sistemul nervos central, scheletul, organele auditive și ale văzului, pielea. Agenții mutageni pot induce modificări în substratul genetic. Deoarece mutațiile recesive în celulele reproductive se pot distribui în formă heterozigotă, efectele mutagene pot fi nemănistate pe parcursul deceniilor [1, 2].

Este cunoscut faptul că acidul valproic determină defecte genetice în coloana vertebrală [3]. Riscul apariției spinei bifide în urma administrării acidului valproic se sumează cu 2%, versus 0,05% de cazuri cu spina bifida "sălbatică" [4].

Carbamazepina în administrare îndelungată sporește riscul defectelor coloanei vertebrale până la 1%. Riscul dehiscentei palatului dur depinde de acțiunea difeninei și a fenobarbitalului [5].

Conform datelor Williams C. et al. (2010), copiii născuți pe fondul administrării metodelor de tratament al dereglărilor reproductive suferă mai des de anomalii congenitale, comparativ cu cei născuți din părinții reproductiv sănătoși. Mutageneza indusă, un nou factor ce contribuie la apariția bolilor ereditare, este periculos nu atât în plan de prognostic individual, cât în plan populațional [3].

Datele sunt confirmate de cercetările populaționale privind incidența și repartizarea malformațiilor congenitale în Republica Moldova. În perioada a. 2000, incidența totală a malformațiilor congenitale de genă multifactorială la nou-născuți a crescut de 2-4 ori, apariția lor fiind datorată determinării genetice și acțiunii factorilor exogeni. Despre tentativa presingului mutațional în ascendență asupra populației mărturisește creșterea incidenței liniilor de anomalii congenitale de dezvoltare de "model" (indicatori ai acțiunii mutagene și teratogene a mediului ambiant asupra aparatului genetic uman) și majorarea incidenței aberațiilor cromozomiale, în lincaj structural neechilibrat la copiii cu malformații congenitale [6].

Sporirea intensității proceselor de mutageneză în populația Republicii Moldova este rezultatul efectelor la distanță cu acțiune combinată: chimică (pesticide, săruri minerale, nitrați) și radioactivă (acțiune de durată a minidozelor radioactive după catastrofa de la Cernobil). Aceste date se confirmă prin răspândirea unui grup de malformații congenitale în comparație cu acțiunea factorilor teratogeni, de asemenea, prin incidența înaltă veridică a

malformațiilor congenitale la nou-născuți în zonele înalt alterate [1, 4].

Maladiile ereditare pot fi condiționate de mutații genice, cromozomiale și genomice. În patologia perinatală, un rol important îl joacă ultimele două feluri de mutații care apar sau în gameții părinților, sau în stadiile timpurii de diviziuni ale zigotului. Mutația fetală poate cauza oprirea în dezvoltare a gametului sau a zigotului, a embrionului, fătului (nașteri premature, mort-născuți), sau nașterea copilului cu multiple anomalii de dezvoltare, frecvent incompatibile cu viața [6].

Comparația de frecvență a două MEF de tip „model” (cluster) – spina bifida (ICD10-BPA Q05) și sindromul Down (ICD10-BPA Q90) – în Republica Moldova și în unele țări ale Uniunii Europene nu denotă diferențe esențiale [1].

În Republica Moldova, frecvența spinei bifida constituie 2,3 cazuri la 100.000 de nou-născuți, cifră similară cu estimările din Belgia (2,1/100.000) și Norvegia (2,5/100.000). Frecvența medie înregistrată în țările EUROCAT (1,9/100.000) este mai mică decât indicii din Republica Moldova [3].

Analiza comparativă a frecvenței nașterii copiilor cu maladia Down în Republica Moldova și în țările EUROCAT a arătat că, potrivit datelor CNSRGM, frecvența maladii Down constituie 12,9/10.000, depășind media frecvenței acestui sindrom în țările EUROCAT. Frecvența maladii Down în R. Moldova este una similară celei din Ucraina (12,4/10.000) și Norvegia (13,1/10.000) [3, 4].

Screeningul prenatal de MEF a debutat odată cu descoperirea de către cercetătorii britanici, la începutul anilor '70 ai sec. XX, a faptului că defectele de tub neural (anencefalia, spina bifida și encefalocelul) sunt asociate cu creșterea concentrației de alfa-fetoproteină (AFP) în lichidul amniotic și în serul matern. Ulterior, un nivel crescut de AFP a fost observat și în alte defecte, ca cele ale tractusului urinar și ale peretelui abdominal anterior. În 1984, nivelul redus de AFP în serul matern a fost utilizat în calitate de test-screening pentru sindromul Down. Creșterea sensibilității detecției trisomiilor a crescut odată cu determinarea în paralel a estriolului matern și a gonadotropinei corionice [6-7].

Depistarea unor markeri serici ce pot fi determinați în primul trimestru și care au utilitate în estimarea riscului de aberații cromozomiale ale fătului, a condus la dezvoltarea investigației denumite *dublu test*. Dublul test include determinarea markerilor serici ai proteinei plasmatice asociate sarcinii A și subunitatea liberă β a gonadotropinei corionice [8].

Rolul imagisticii ecografice în diagnosticul malformațiilor embriofetale scheletale

De la începutul săptămânii a 10-a de amenoree (SA), structurile anatomice fetale sunt vizibile ecografic, dar mai eficientă se consideră examinarea în perioada de 13-14 SA. Coloana vertebrală este analizată de la a 12-a SA în poziție longitudinală fetală, pentru aprecierea mobilității și cantității de lichid amniotic. Integritatea și suprafața pielii sunt vizibile. Cu toate acestea, se pare că diagnosticul de spina bifida mică este încă dificil pentru a-l accepta, în timp ce defectele severe (anencefalie, encefalocel, cranioschisis) pot fi evidențiate [1, 4].

Anomaliile aparatului locomotor sunt prezentate de displazii osoase, malformații la nivel de vertebre, schelet și extremități. Anomaliile vertebrale sunt o tulburare de dezvoltare fetală, cauzată de dezvoltarea incompletă a structurilor corpului vertebral, apofizelor articulare spinoase și transverse. Potrivit clasificăției Mashan N. [6], malformațiile ontogenetice vertebrale se divizează în: anomalii de segmentare, fuziune, osificare și aliniere, absența dezvoltării unei porțiuni sau o calcificare anormală.

Sunt cunoscute anomalii congenitale ale vertebrelor ca: lipsa de segmente vertebrale, hemivertebre, vertebre lumbalizate, sacralizate, cuneiforme, supraadăugate, fuzionate sau concrecente [4]. Unele vertebre nu sunt pe deplin formate deasupra măduvei spinării și rămân deschise, fapt ce poate facilita protruzia conținutului medular, ca în spina bifidă. Malformația spina bifida se încadrează în patru categorii: spina bifida *ocultă*, spina bifida *chistică* (mielomeningocel), *meningocelul* și *lipomeningocelul*. Cea mai frecventă localizare a malformațiilor sunt zonele lombară și sacrală. Mielomeningocelul este forma cea mai gravă și invalidizantă ce afectează funcțiile de mișcare și cognitivă [4].

Anomaliile vertebrale sunt frecvent asociate cu alte anomalii specifice, numite și asociații VACTERL: cu anomalii cardiovasculare, fistulă traheoesofagiană, atrezie esofagiană, atrezie anală, anomalii renale și defecte ale membrelor. Ecografia transvaginală în primul trimestru permite identificarea mugurilor membrelor la 8-9 SA. Displaziile osoase sunt un grup eterogen de boli, cu creșterea anormală a scheletului. În formele letale, scurtarea oaselor poate fi evidentă în săptămâna 11 de amenoree. În plus, se atestă de multe ori și disproporția dintre lungimea corpului și a membrelor, o circulație redusă și demineralizare, care pot reprezenta semne de orientare. Anomaliile izolate ale membrelor sunt detectabile ca agenezie totală sau parțială, segmentară de membru, picior strâmb sau poli- și sindactilie. Cele mai frecvent întâlnite sunt anomaliile distale ale membrelor, urmate de nanism și artrogripose [6].

Benoit et al. (2002) au identificat la 12 SA, intravaginal, 97,5% feți de sex masculin și 100% de sex feminin. În această perioadă a sarcinii, cele trei segmente ale fiecărui membru sunt individualizate. În caz de polidactilie, diagnosticul ecografic poate fi pozitiv, dar dificil [6].

În studiul realizat de Baulon et al. (2008), au fost găsite 109 (0,93%) anomalii ale membrilor. Malformațiile distale ale membrilor, în marea lor majoritate (47%), în primul trimestru sunt silențioase ecografic. Autorii citați au depistat într-un număr mare de observații higroma Colli sau transluțența nucală crescută (46%), care mai erau și asociate cu alte anomalii, reprezentând adesea malformații ale sistemului nervos central sau malformații parietale. Malpoziția de membre s-a relevat în 50% cazuri printre cele fals negative, care au fost cel mai greu de identificat [6].

Concluzii

1. Rezultatele diagnosticului antenatal la gravidele din RM au relevat prezența următorilor factori de risc pentru MEF: vârsta maternă de peste 35 de ani – o medie de 632 (52,5%) cazuri, antecedente personale patologice – la 143 (11,9%) gravide, antecedente obstetricale – la 161 (13,4%) și antecedente familiale de MEF – la 54 (4,5%), prezența noxelor profesionale – la 30 (2,5%), vârsta paternă de peste 45 ani – în 21 (1,7%) cazuri.

2. Distribuția gravidelor eșantionului total conform reședinței relevă prevalența celor din orașe: Chișinău (53,3% din total), Bălți (4,5%), Tiraspol (3,5%), comparativ cu femeile din zonele rurale. Majoritatea gravidelor au fost din Zona de Centru a RM, comparativ cu cele din nordul, estul și sudul țării (62,7% versus 14,8%, 11,8% și, respectiv, 10,7%, $p < 0,001$).

3. În studiul realizat în RM, malformațiile fetale grave, depistate până la 22 SA, au prevalat la gravidele cu vârstă de peste 35 de ani și s-au asociat

cu prezența antecedentelor personale, obstetricale de sindrom Down, dominante fiind MEF sistemului nervos central – 37,4%, urmate de MEF cardiovasculare, care aveau manifestări funcționale mai severe – 30,7%, cele renourinare – 8,7%, musculo-scheletale – 8,3%, digestive – 5,8%, maxilofaciale – 3,9%, malformații multiple s-au atestat la 1,9%.

Bibliografie

1. Stratulat P., Curteanu A., Carauș T. *Asistența mamei și copilului în Republica Moldova: Indicatorii asistării sănătății, problemele referirii și supraviețuirii nou-născuților*. În: Buletin de Perinatologie, 2011, vol. 1(49), p. 5-19.
2. Stratulat P. *Evoluția situației demografice în Republica Moldova: structură, factori de risc, tendințe și perspective*. În: Materialele Conferinței a V-a „Zilele Neonatologiei moldave”, cu participare internațională, Chișinău, 2009, p. 8-16.
3. Stratulat P. ș. a. *Malformațiile congenitale*. Sub red. Petru Stratulat, Mihai Stratilă. Chișinău, 2011, 120 p.
4. Баранов В., Кузнецова Т., Иващенко Т. *Современные алгоритмы пренатальной диагностики наследственных болезней: метод, пособие*. Изд-во Н-Л, 2010, 130 с.
5. Rull R., Ritz B., Shaw G. *Neural tube defects and maternal residential proximity to agricultural pesticide applications*. In: Am. J. Epidemiol., 2006, nr. 163(8), p. 743-753.
6. Pelinescu-Onciul D., Vladareanu R. *Anomalii fetale. Diagnostic și conduită*. București: Ed. Med. Antaeus, 2007, 280 p.
7. Wlodarczyk B. et al. *Antiepileptic drugs and pregnancy outcomes*. In: AJMG, 2012, nr. 158A (8), p. 2071-2090.
8. Aguilera S., Soothill P., Denbow M., Pople I. *Prognosis of spina bifida in the era of prenatal diagnosis and termination of pregnancy*. In: Fetal. Diagn. Ther., 2009, nr. 26, p. 68-74.

Hristiana Caproș,

mun. Chișinău,

str. Petru Zadnipru 15/2, ap. 34

Tel.: 022-34-63-97; 069137161