

Ю.Г. Дегтярев

ФАКТОРЫ РИСКА В ВОЗНИКНОВЕНИИ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Представлен поиск специфических причин и условий, формирующих пороки развития на индивидуальном и популяционном уровнях. В работе проанализировано 180 случаев рождения детей с выявленными врожденными дефектами, лечившихся в Детском хирургическом центре за период с 2000 по 2012 гг.

Выполнен анализ вредных привычек родителей, неблагоприятных профессиональных факторов, воздействующих на плод. Проведен анализ литературных данных о причинах врожденных пороков развития, определена роль генетических и тератогенных факторов. Выделены наиболее значимые факторы риска для разработки системы профилактических мероприятий.

Ключевые слова: врожденные пороки развития, тератогенные факторы, генетические факторы, атрезия прямой кишки.

Yu.G. Degtyarev

RISK FACTORS OF CONGENITAL MALFORMATIONS

The purpose of work was search of the specific reasons and the conditions forming developmental anomalies at individual and population levels. In work 180 cases of the birth of children with the revealed congenital defects, treated in the Children's surgical center from 2000 for 2012 are analysed. The analysis of addictions of parents, the adverse professional factors influencing a fruit is made. The analysis of literary data on the reasons of congenital developmental anomalies is carried out, the role genetic and the teratogenykh of factors is defined. The most significant risk factors for development of the system of preventive actions are marked out.

Key words: congenital flogging development, teratogenic factors, genetic factors, rectal atresia.

Определение. В соответствии с Международной классификацией болезней десятого пересмотра (МКБ-10), врожденные аномалии включают врожденные пороки развития (ВПР) и хромосомные нарушения, но не включают врожденное нарушение обмена веществ. Расширенное определение включает нарушения структуры или функции, в том числе метаболизм, которые присутствуют с рождения. На наш взгляд наиболее приемлемо следующее определение: врожденные пороки развития – структурные или функциональные отклонения от нормы, включая метаболические расстройства, которые проявляются в момент рождения. Синонимы: врожденные пороки, врожденные нарушения или врожденные аномалии [17].

Независимо от того, какое используется определение, существует необходимость профилактики и лечения этих серьезных врожденных нарушений. В 2010 году Всемирная ассамблея здравоохранения приняла резолюцию, призывающую содействовать первичной профилактике и

укреплению здоровья детей с пороками развития при помощи: развития и укрепления систем регистрации и эпиднадзора; накопления опыта и создания потенциала; укрепления научных исследований и научных работ в области этиологии, диагностики и профилактики; укрепления международного сотрудничества [17]. Для этих целей в Европе создан международный центр EURO-CAT, объединяющий более 20 стран, который ведет учет всех случаев ВПР на территории стран-участников. Контроль врожденных патологий позволяет выявить регионы с повышенным уровнем пороков развития, обнаружить изменения их частоты. По обобщенным данным суммарная частота ВПР варьирует от 10,3 до 32,3 на 1000 новорожденных [16]. В детских стационарах Европы примерно 30% коек заняты больными с теми или иными видами ВПР и наследственными заболеваниями. Мониторинг – это долговременная система контроля, позволяющая путем анализа и сравнения получаемых эпидемиологических данных выявить новые тератогены как причину ВПР.

Важнейшей задачей государства является снижение младенческой смертности – одного из основных демографических показателей, характеризующих уровень жизни и развития общества. В 2013 году в Республике Беларусь младенческая смертность составила 3,4‰, что соответствует уровню развитых европейских стран [18]. Снижение детской смертности может в настоящее время быть достигнуто лишь уменьшением уровня ВПР и наследственных заболеваний, которые в Республике Беларусь занимают ведущее место в структуре инвалидности, перинатальной и младенческой смертности. Кроме этого, пороки развития могут приводить к длительной инвалидности, что оказывает значительное воздействие на отдельных людей, их семьи, системы здравоохранения и общество. Длительное и сложное этапное лечение больных с ВПР: хирургическая коррекция дефектов, реабилитация, социальная помощь детям-инвалидам, требуют значительно времени, финансовых и материально-технических ресурсов и представляет собой не только медицинскую, но и социальную проблему. Суммарные расходы на лечение детей с ВПР составили в США в 2003 году \$ 2,1 млрд. [11].

Одним из перспективных подходов к решению этой проблемы является профилактика рисков развития заболеваний, связанных с поведением и образом жизни родителей. Это можно достичь наглядным объяснением родителям к чему может привести воздействие неблагоприятных факторов во время беременности.

История. Лечение детей с ВПР во все времена было вызовом врачей природе и отражала зрелость общества и государства в отношении своих граждан. В большинстве древних цивилизаций эта патология рассматривалась как наказания за грехи родителей. В документах Древнего Вавилона обнаружены письма с рассказами о матерях, казненных, за то, что они родили младенцев с ВПР [4,5,6]. Касаясь атрезии прямой кишки, то впервые ее документально описал Аристотель в третьем веке до нашей эры. В античной литературе лечение данной патологии впервые описано в работах римского врача Soranus (98 — 138 г.г.) который считается первым педиатром Рима. Он впервые сделал попытку оказать помощь детям с этой патологией и изменил концепцию о неизлечимости этих пациентов. Методы хирургического лечения атрезии неоднократно пересматривались на протяжении последних 1000 лет. Это привело к разработке большого количества способов пластических операций и их модификаций [1].

Ученых всегда интересовала причина образования пороков. Несмотря на проводимые во все

времена исследования даже в настоящее время этиология и природа генетических и экологических факторов в возникновении врожденной аноректальной патологии остаются малоизученными. Установлено, что ВПР могут быть по этиологии генетическими, инфекционными или экологическими, установить точные причины чаще всего бывает трудно.

Следует отметить некоторые особенности при изучении данной патологии в современное время. Оценка выяснения причин ВПР сопряжена с негативным эмоциональным состоянием родителей, особенно сразу после рождения ребенка. Родители очень насторожены, пытаются понять причину заболевания, почему именно на их семью выпало несчастье, начинаются поиски виновных (не заподозрили, не диагностировали). На уровне семьи идет глубокий анализ причин, последствий лечения, прогноза для ребенка. Нельзя не учитывать возможностей современных информационных технологий, интернета. В первый месяц отмечается высокий процент отказа от ребенка, родившегося с пороком развития. Особенно это характерно для асоциальных семей, несовершеннолетних. Непреднамеренный комментарий врача, медсестры, студента во время контакта с родителями ребенка может иметь плохие последствия для медперсонала и семьи. Такие комментарии как, “У Вас была рентгенограмма во время беременности...”, или, “Кто Вам прописывал тетрациклин во время беременности?”, может направить пациента к адвокату вместо генетика.

В настоящее время не вызывает сомнения, что многие пороки развития можно предупреждать. Для снижения частоты врожденных пороков развития и наследственных болезней существуют три уровня профилактики: первый – предупреждение зачатия больного ребенка (планирование деторождения, медико-генетическое консультирование, оценка репродуктивного здоровья супругов, санация выявленных очагов хронической инфекции, прием женщиной фолиевой кислоты, начиная с первых недель беременности); второй – предупреждение рождения больного ребенка (использование всех методов пренатальной диагностики –ультрасонографии плода, определение маркерных сывороточных белков и кариотипа плода, молекулярно-генетические исследования); третий, – использование современных лечебных и реабилитационных мероприятий для коррекции ВПР.

В Детском хирургическом центре (ДХЦ) г. Минска находятся на лечении дети с ВПР желудочно-кишечного тракта, легких и грудной клетки, врожденными опухолями различной локализации,

Обзоры и лекции

требующих оперативного вмешательства. На протяжении последних 3 лет в ДХЦ создается база данных пациентов с аноректальными аномалиями. Цель ее создания - сбор данных о новорожденных с ВПР, которые позволяют исследовать причины, клинические проявления, ближайшие и отдаленные результаты лечения этих пациентов. Для стандартизации описания использовалась международная классификация (Krickenbeck для ВПР аноректальной области). Кроме того, в настоящее время в целях расширения возможностей пытаемся зарегистрироваться на международном уровне в недавно созданном Международном консорциуме по изучению аноректальных пороков развития Европейского сотрудничества, направленным на выявление генетических и внешних факторов риска путем обмена данными и комбинированию научно-исследовательской деятельности. Международное сотрудничество предоставляет уникальные возможности установить основы для будущих исследований и преодо-

леть нехватки доказательств в области изучения врожденных аноректальных пороков развития. Сбор данных должен позволить достичь размера выборки достаточно большой, чтобы прояснить роль ключевых факторов риска для развития ВПР в целом, и для каждой разновидности порока отдельно.

Проанализировано 180 случаев рождения детей с выявленными врожденными дефектами, лечившихся в ДХЦ за 2000–2012 гг.. Мы провели анализ вредных привычек родителей, неблагоприятных профессиональных факторов, воздействующих на плод. Для определения среднестатистических показателей методом случайной выборки была сформирована контрольная группа, в которую вошли здоровые дети и их родители, аналогичные детям с ВПР по полу и возрасту – 50 человек. Полученные у них показатели были приняты за популяционную «норму». Эти дети выбраны на одном из участков 8 городской поликлиники г. Минска.

Таблица 1. Причины врожденных пороков развития

Причины	%
Неустановлены	65–75
Многофакторные (взаимодействия генетических факторов и окружающей среды)	
Непосредственные ошибки развития	
Синергистические взаимодействия тератогенов	
Генетические	15–25
Аутосомальные и связанные с полом наследственные генетические заболевания	
Цитогенетические (хромосомные отклонения)	
Новые мутации	
Экологические	10
Факторы риска со стороны матери: алкоголизм, диабет, эндокринная патология (сахарный диабет), фенилкетонурия, курение и воздействие никотина, голодание, дефицит витаминов и белков (дефицит йода, солей фолиевой кислоты), ожирение.	4
Возбудители инфекции: краснуха, токсоплазмоз, сифилис, герпес простой, цитомегаловирус, опоясывающий лишай, ветряная оспа, энцефалит, парвовирус В19	3
ВПР вследствие «механических причин»: амниотические перетяжки, тугое обвитие пуповины, повлекшие анатомические дефекты, неравное кровоснабжение при многоплодной беременности	1–2
Химикаты, лекарства, рентгеновское и ионизирующее воздействие в большой дозе, гипертермия	1

Brent [5,6].

Таблица 2. Распределение факторов риска врожденных пороков развития плода

Факторы риска	% в группе с ВПР	% в группе без ВПР
Злоупотребление алкогольными напитками	20,7	17,4
Курение во время беременности	24,62	15,2
Неустойчивое семейное положение	37,77	14,4
Острые респираторные инфекции	28,8	20,8
Избыточная масса тела	17,12	14,5
Диабет	3,49	0
Прием лекарственных препаратов	8,42	8,2
Воздействие производственных вредностей	5,71	4,1

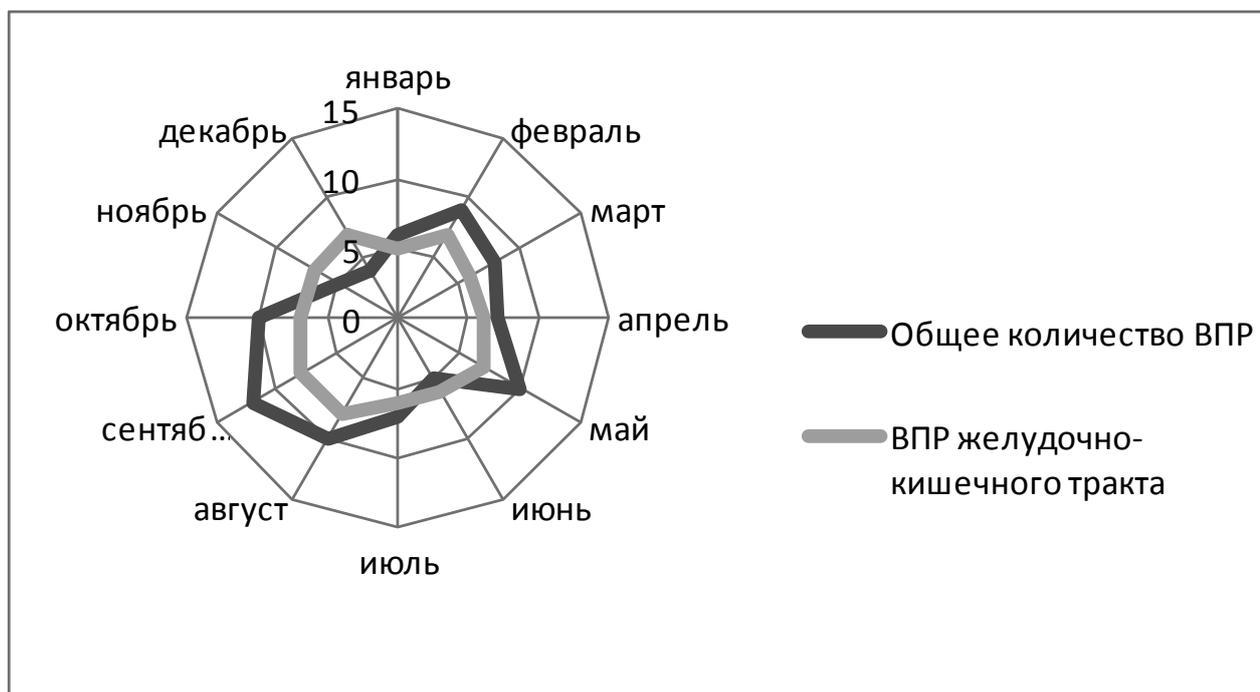


Диаграмма 1. Внутригодовая динамика заболеваемости.

Всемирная организация здравоохранения отмечает, что 15% всех клинически распознаваемых беременностей заканчиваются самопроизвольным абортom, 50% - 60% из которых относятся к хромосомным отклонениям [5]. По нашим данным ВПР аноректальной области в 64% случаев были множественными, чаще при высоких формах - до 75% и значительно реже при низких - до 25%. В основном пороки аноректальной области сочетаются с пороками развития мочеполовой системы (61%), позвоночника и спинного мозга (40%) и сердца (20%) [6]. Наиболее часто встречающиеся anomalies: аплазия почки, врожденный гидронефроз, мегауретер, дистопия почки, гипоспадия, гипоплазия почки с вторичным сморщиванием, нейрогенный мочевой пузырь, удвоение влагалища, стеноз уретры, крипторхизм, эктопия мочеточника в уретру, удвоение уретры, уретероцеле и др. Среди пороков развития позвоночника часто встречаются агенезия копчика, деформация крестца, обычно в виде отсутствия одного или нескольких крестцовых позвонков. Чем выше уровень аноректальной патологии, тем чаще и сложнее формы деформации крестца и копчика. Аноректальный порок развития является частым проявлением VACTERL синдрома, который был описан в 1973 г. где V - Vertebral defect, A - anal atresia, C - Cardiac lesion, TE - Tracheo-esophageal fistula and atresia, R - Renal tract abnormalities, L - Limb abnormalities.

Причины врожденных пороков развития.

Аноректальные пороки начинают формироваться в раннем эмбриональном периоде. Гисто-

логическое и иммуногистохимическое исследование биоптатов прямой кишки показали: в основе формирования пороков развития прямой кишки лежат нарушения физиологического течения процессов пролиферации, дифференцировки и апоптоза клеток, закономерностей васкуляризации и иннервации, приводящие в итоге к глубоким изменениям метаболических и функциональных свойств развивающихся тканей.

Наиболее распространенной в настоящее время является полиэтиологическая теория возникновения данных пороков. Эта теория связывает развитие патологии с воздействием разнообразных вредных агентов в критические периоды развития эмбриона. Причинами их развития могут быть генетические факторы, неблагоприятное влияние внешней среды, действующие непосредственно на эмбрион и плод (профессиональные вредности, лекарственные препараты, инфекционные заболевания, алкоголь, никотин и т.д.), а также сочетание этих факторов. Существенную роль в увеличении распространенности ВПР имеют ухудшение экологического статуса, широкое и бесконтрольное применение антибиотиков, гормональных препаратов, пищевых добавок. Схематично причины врожденных пороков развития представлены в таблице 1.

Кроме этого, на риск развития ВПР оказывает влияние общественно-экономический статус и связанные с ним факторы, такие как питание и качество медицинского обслуживания беременной женщины [7].

Обзоры и лекции

В результате проведенного исследования получены данные, представленные в таблице 2.

После построения графика внутригодовой динамики заболеваемости (диаграмма 1) обнаружен сезонный подъем показателя рождаемости детей с ВПР. Установлено, что во всех группах дети с ВПР чаще рождались в мае (зачатие происходило в августе), и в августе и сентябре (зачатие декабре-январе).

Для пороков развития аноректальной области временем риска рождения ребенка с ВПР явились май, сентябрь и декабрь, что соответствует зачатию в августе, январе и марте. Большинство детей с пороками толстой кишки родилось в феврале и июле (зачатие соответственно в мае и сентябре). Количество детей с множественными пороками развития было велико в феврале и в сентябре (зачатие в мае, и декабре). Возможно зачатие детей в этот период могло быть обусловлено увеличением количества приема алкоголя и курения, что происходит во время новогодних каникул, а также существенной ролью инфекционных факторов (ОРВИ).

Тератогенные факторы.

Тератогенные факторы — те средовые факторы, которые нарушают развитие эмбриона и/или плода, воздействуя на эмбрион и/или плод в течение беременности. В настоящее время до 10% от всего спектра врожденных мальформаций объясняется воздействием тератогенов [11]. При этом большинство из них возникает от контакта с тератогенами в сроки от 18 до 40 дней после зачатия. Исключением являются пороки развития центральной нервной системы и прямой кишки и половых органов, на которые тератогены могут оказать повреждающее влияние и на более поздних стадиях развития — в период онтогенеза [2]. Это связано со сложным процессом формирования органов и систем.

Чтобы тератоген привел к образованию порока необходимо сочетание нескольких факторов:

1. Воздействие тератогенного агента осуществляется в токсикологической дозе. Если порог дозы ниже - тератогенный эффект не будет происходить.

2. Даже самый мощный тератогенный агент не всегда приводит к возникновению ВПР.

2. Действие определенных тератогенов опасно для органов и систем во время их интенсивной структурной перестройки. В то же время токсическая доза и время воздействия может не приводить к какому-либо тератогенному эффекту.

4. Для некоторых тератогенов есть определенная группа ВПР, которые они вызывают действуя на плод во время критического периода эмбрионального развития. Эта определенная группа ВПР описывается как синдром, который охватывает эффекты действия тератогенного агента.

5. Даже если при определенных ВПР может предложить в качестве причины тератоген, окончательно подтвердить это очень трудно, так как некоторые тератогенные синдромы очень похожи на генетические [14].

У матерей, которые родили первого ребенка с пороком и во время второй беременности оставались жить в том же населенном пункте, риск рождения второго ребенка с аналогичным дефектом был в 11,6 раза выше, чем средний в популяции [7]. Эти наблюдения показывают, что некоторые врожденные пороки, возможно, вызываются факторами окружающей среды, которые в настоящее время еще не определены, поэтому выявление потенциальных тератогенов может помочь в разработке профилактических мероприятий.

По некоторым оценкам, от 60 до 70% женщин во время беременности принимают от 3 до 10 медикаментов, а 20-30% беременных злоупотребляют каким-либо химическим веществом, каждое из которых может быть тератогеном.

Курение.

Никотин беспрепятственно проникает через плаценту и действует непосредственно на системы развивающегося организма. Непосредственно врожденные дефекты связаны с воздействием гипоксии и карбоксигемоглобинемией, которые возникают под действием угарного газа табачного дыма. Так же в табачном дыме присутствует бензидин - нервнопаралитический яд, накапливающийся в нервной ткани, сердце, почках, миндалинах. Угарный газ - соединение, которое очень активно конкурирует с кислородом за гемоглобин: его сродство к гемоглобину в 200 раз больше, чем у кислорода. Понятно, что у курящей женщины плод развивается фактически в условиях гипоксии, то есть в условиях недостатка кислорода. Из организма плода угарный газ выводится значительно медленнее, чем из организма матери, поэтому содержание его в крови у ребенка в 10-15 раз превышает таковое у матери. Курение беременной женщины вызывает: спазм маточных сосудов с замедлением маточно-плацентарного кровотока, продолжающийся 20-30 минут после одной выкуренной сигареты; подавление дыхательных движений плода; появление в крови плода никотина и других токсических веществ, что приводит к задержке роста, массы тела и рождению ребенка с ее дефицитом; отмечается развитие легочной патологии, как у новорожденного, так и у детей более старшего возраста; увеличивается риск перинатальной смертности и синдрома внезапной смерти в неонатальном периоде - довольно загадочного явления, когда ребенок в возрасте до года вдруг, без видимых причин, умирает.

Во многих исследованиях сообщалось о свя-

зи между курением матери до или во время беременности и детей, рожденных с пороками прямой кишки. Проведенное в Швеции исследование, базирующееся на материале 1 413 811 детей, матери которых курили во время беременности, обнаружило повышение вероятности множественных пороков развития на 15%. Конкретный вид врожденного дефекта зависит от времени воздействия и совпадения его с чувствительным этапом развития того или иного органа [8]. Исследование, проведенное в Шотландии в которое включены все зарегистрированные за 10 лет случаи ВПР, показало, что курение повышало риск развития дефектов в 3 раза. Риск оказался тем выше, чем больше сигарет выкуривала мать [7]. Среди отклонений в развитии мочеполовых органов с курением матери связаны дефекты развития почек (риск увеличивается на 20%), проанализировано 480 случаев с выявленными врожденными дефектами за 1993–2005 гг. [10]. В Англии и Уэльсе распространенность врожденных дефектов было 140 на 10 000 среди женщин в возрасте до 20 лет, и 116 на 10 000 в возрасте 30-34 лет. Несмотря на значительно низкий риск хромосомного дефекта в молодом возрасте, преобладание числа пороков в молодом возрасте объясняется гораздо более высокой распространенностью курения в молодом возрасте (45%), менее частым использованием фолиевой кислоты (так как чаще встречаются незапланированные беременности) и более низким социальным статусом молодых женщин [10]. Таким образом, курение матери во время беременности является важным фактором риска для некоторых врожденных дефектов. Это должно учитываться медицинской общественностью для информации беременных и их родственников путем убеждения в отказе от курения, особенно в группе молодежи, у которых распространенность курения является наибольшей.

Потребление алкоголя.

Алкоголь оказывает прямой токсический эффект на клетки и может привести к их гибели, что является причиной структурных нарушений в закладке органов и систем. Доза алкоголя не имеет значения. Не существует доказанного безопасного количества употребления алкоголя во время беременности, алкоголь может повредить плод на любой стадии беременности. В исследованиях Brent R.L. было показано, что хроническое интенсивное употребление алкоголя в период беременности чаще приводит к порокам у женщин более старшего возраста [3]. Yuan P. и соавт. показали, что наследуемое по мужской линии интенсивное употребление алкоголя также влияет на развитие плода. Не ясно, осуществляется ли оно непосредственно через физиологические из-

менения спермы, или же косвенно через измененные физиологические показатели [15].

Масса тела и диабет.

Распространенность избыточной массы тела у взрослых увеличилась от 30% в 1981 году до 42% в 2004. В настоящее время говорят об «эпидемии ожирения», которая также является основной причиной растущей численности диабета среди женщин. Во всем мире распространенность 1 и 2-го типа диабета у женщин удвоилось с 1980-х годов. Общая распространенность, по оценкам ряда авторов [9] составила во всем мире в 1995 году 2,2% и, как ожидается составит 2,8% в 2025. Частота патологии в развитых странах выше, чем в развивающихся (3,6% против 1,7% в 1995; и как ожидается, составит 4,5% в развитых и 2,5% в развивающихся к 2025 году). В некоторых исследованиях была найдена связь избыточной массы матери с формированием гастрошизиса, омфалоцеле, тонко-кишечной атрезии и атрезии прямой кишки. Frias J. L. И др. сообщают о связи между материнским ожирением до беременности и более высокой частотой образования ВПР [9].

Профессиональные вредности.

В литературе мы встретили несколько исследований, которые сообщили о конкретной роли профессиональных вредностей по материнской и отцовской линии. Обнаружена связь с ВПР при контакте матери с промышленными чистящими средствами и растворителями во время беременности и для отца - контактов с выхлопными газами [14]. Значительная связь отмечена с воздействием рентгеновского излучения на беременную женщину в исследовании Stoll и соавт. [6,12].

Генетические факторы.

Генетические факторы могут приводить как к единичным ВПР, так и к развитию многообразных синдромов. Спорадические заболевания часто бывают следствием нарушения эмбрионального развития или патологического течения беременности (например, при окклюзии кровеносных сосудов). Некоторые врожденные аномалии могут возникать в результате спонтанной доминантной мутации соматических клеток, либо приводящей к летальному исходу, либо оказывающей воздействие на репродуктивную функцию и не передающейся потомству. Риск повторного рождения ребенка с пороками был в 2,4 раза выше у тех женщин, у которых уже имелись больные дети. Шесть различных категорий пороков развития составляли более двух третей всех обнаруживаемых нарушений развития. Женщины, у детей которых были обнаружены расщелина губы, пороки сердца, косолапость и нарушение развития половых органов, имели достоверно более высокий

риск рождения второго ребенка с аналогичными дефектами [14].

Смена партнера в период между первой и второй беременностью не влияла на риск повторного рождения детей с аномалиями [12].

Диапазон сочетанной патологии был практически одинаков для обоих полов, но сочетанные аномалии чаще встречались в группе детей с «высокой» атрезией прямой кишки. Это может объясняться отличием эмбрионального формирования «высокой» и «низкой» атрезии. В двух случаях наблюдали семейный характер заболевания: у двух женщин с низкой атрезией родились девочки с аналогичной формой порока.

В настоящее время наиболее приемлемой является смешанная генетическая модель формирования пороков, которая предусматривает, что в развитии врожденных дефектов участвуют один локус хромосомы и полигенные эффекты [13].

Таким образом, по данным литературы, на возникновение ВПР оказывают влияние курение матери во время беременности и отца, независимо от срока гестации; употребление матерью алкоголя во время беременности, избыточная масса тела матери до и во время беременности, особенно ожирение, сахарный диабет до беременности и заболевание сахарным диабетом во время беременности. Частота ВПР прямой кишки связана с социально-экономическими условиями. Мальчики, обладают более высоким риском развития данного порока, чем девочки (соотношение 1,3:1)

Это позволяет выделить наиболее значимые факторы риска для разработки системы профилактических мероприятий, в том числе и убеждение родителей отказаться от вредных привычек. Так же необходимо выделять группы риска беременных, у которых необходимо целенаправленно обследовать плод в антенатальном периоде с целью диагностики врожденной патологии и определения тяжести анатомического дефекта, что позволит определить тактику ведения беременности на ранних сроках гестации.

Данное исследование является этапным в комплексном изучении проблемы ВПР, основной целью которого является поиск и устранение действия специфических причин и условий, формирующих пороки развития на индивидуальном и популяционном уровнях.

В дальнейшем необходимо создание прочной научно-исследовательской программы для четкого определения факторов риска и понимания того, как их взаимодействие может приводить к появлению ВПР, с целью изыскания оптимальных способов скрининга и лечения женщин, подвергающихся такому риску, для предотвращения ВПР.

Литература

1. Aegineta, P. On the imperforate anus. In Adams F // The Seven Books, books 6. The Sydenham Society, London, 1844. - P. 405-406
2. Blomberg, MI, Ka'ille'n B Maternal obesity and morbid obesity: the risk for birth defects in the offspring. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 2010, 88:35–40.
3. Brent, RL. Commentary on Bendectin and birth defects: hopefully, the final chapter. Birth Defects Res. 2003;67:79–87.
4. Brent, RL. Litigation-produced pain, disease and suffering: an experience with congenital malformation lawsuits. Teratology. 1977;16:1–14
5. Brent, RL. Medicolegal aspects of teratology. J Pediatr. 1967;71:288–298
6. Brent, RL. Utilization of developmental basic science principles in the evaluation of reproductive risks from pre- and postconception environmental radiation exposures. Teratology. 1999;59:182–204
7. Clark, J.D., Mosey P.A., Sharp L., Little J. Socioeconomic status and orofacial clefts in Scotland 1989 to 1998. Cleft Palate Craniofac J. 2003 Sep; 40 (5):481-5.
8. Das, T.K., Moutquin J.M., Lindsay C., Parent J.G., Fraser W. Effect of smoking cessation on maternal airway function and birth weight. Obstet Gynecol. 1998 Aug. 92(2):201-5.)
9. Frias, JL, Frias JP, Frias PA, Martinez-Frias ML: Infrequently Studied Congenital Anomalies as Clues to the Diagnosis of Maternal Diabetes Mellitus. Am J Med Genet A 2007, 143A:2904-9.30.
10. Kallen, K. Maternal smoking and urinary organ malformations. Int J Epidemiol. 1997 Jun; 26(3):571-4.
11. Miller, EA, Manning SE, Rasmussen SA, Reefhuis J, Honein MA, National Birth Defects Prevention Study Maternal exposure to tobacco smoke, alcohol and caffeine, and risk of anorectal atresia: National Birth Defects Prevention Study 1997–2003. Paediatr Perinat Epidemiol (2009). - 23:9–17.
12. Stoll, C, Alembik Y, Roth MP, Dott B: Risk factors in congenital anal atresias. Ann Genet 1997, 40:197-204.
13. Van Rooij IA, Wijers CH, Rieu PN, Hendriks HS, Brouwers MM, Knoers NV, de Blaauw I, Roeleveld N Maternal and paternal risk factors for anorectal malformations: a Dutch case-control study. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 2010, 88:152–158.
14. Waller, DK, Shaw GM, Rasmussen SA, Hobbs CA, Canfield MA, Siega-Riz AM, Gallaway MS, Correa A, National Birth Defects Prevention Study Prepregnancy obesity as a risk factor for structural birth defects. Arch Pediatr Adolesc Med 2007, 161:745–750.
15. Yuan, P, Okazaki I, Kuroki Y: Anal atresia: effect of smoking and drinking habits during pregnancy. Jpn J Hum Genet 1995, 40:327-32.
16. Врожденные пороки Доклад Секретариата Всемирная организация здравоохранения исполнительный комитет EB125/7 Сто двадцать пятая сессия 14 мая 2009 г. Пункт 5.4 предварительной повестки дня http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB125/B125_7-ru.pdf// Дата доступа 05.02.2014.
17. Пороки развития. Информационный бюллетень ВОЗ N°370 Январь 2014 г. http://www.apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB25/B125_7-ru.pdf// Дата доступа 05.02.2014.
18. Пресс-релиз. Об итогах работы органов и организаций здравоохранения Республики Беларусь в 2013 году и основных направлениях деятельности на 2014 г <http://minzdrav.gov.by/ru/news?id=782> // Дата доступа 06.02.2014.

Поступила 12.02.2014