

**Саратовский государственный медицинский университет
Кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета**

***ВЛИЯНИЕ ВРЕДНЫХ
ФАКТОРОВ
НА ПЛОД***

- **Зав. кафедрой, профессор, д. м. н. Салов И. А.**
 - **к. м. н., доцент Турлунова Т. И.**

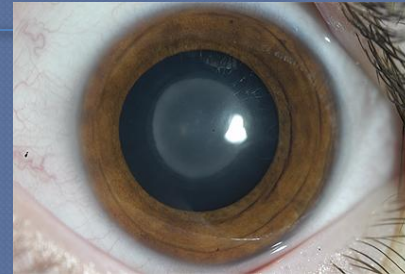
Твердо установлено, что патология новорожденного и детей первых лет жизни очень часто обусловлена неблагоприятными воздействиями на развивающийся плод в период его внутриутробного развития.

Факторы, оказывающие вредное влияние на плод:

- ◎ гипоксия;
- ◎ перегревание;
- ◎ переохлаждение;
- ◎ ионизирующие излучения;
- ◎ органические и неорганические тератогены;
- ◎ инфекционные факторы;
- ◎ лекарственные вещества.

-
- В 1960 г в Америке разразилась эпидемия краснухи, которой переболели 20 млн. человек. У переболевших беременных женщин родилось около 2-х млн. детей-уродцев

Из истории вопроса



Заболевание матери **краснухой** -
тератогенный фактор для плода (Greg, 1941
г. Австрия)

- При инфицировании вирусом краснухи женщины на первой неделе беременности поражение плода возникает в **80%**, на **2-4** неделе – в **60%**, на **5-8** - в **30%**, на **9-12** – в **10%**.
- При инфицировании на более поздних сроках вероятность развития пороков снижается, **ОДНАКО ДАЖЕ НА 5 МЕСЯЦЕ БЕРЕМЕННОСТИ ТАКАЯ ОПАСНОСТЬ СУЩЕСТВУЕТ ДЛЯ 1 ИЗ 10 ПЛОДОВ.**
- Любой орган может быть поражен, чаще встречается триада Грета: **КАТАРАКТА, ГЛУХОТА И ПОРОК СЕРДЦА**



Болезнь Минамата - отравление ртутью, Япония, конец 1950-х).



Болезнь Минамата: город в Японии, хим.завод, ртуть в воде, где водные микроорганизмы преобразовывали ее в метилртуть
БОЛЕЗНЬ «КОШАЧЬЕГО ТАНЦА», Поражение ЦНС, судорожные припадки, потеря сознания. У **2300** детей развился синдром подобный церебральному параличу.

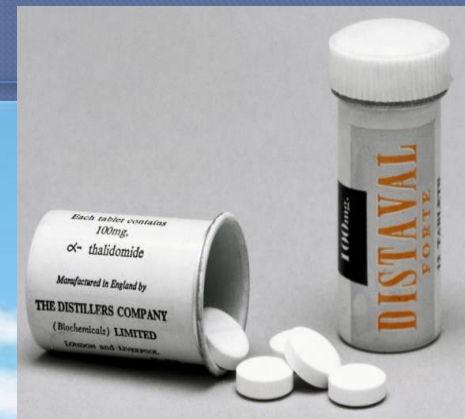
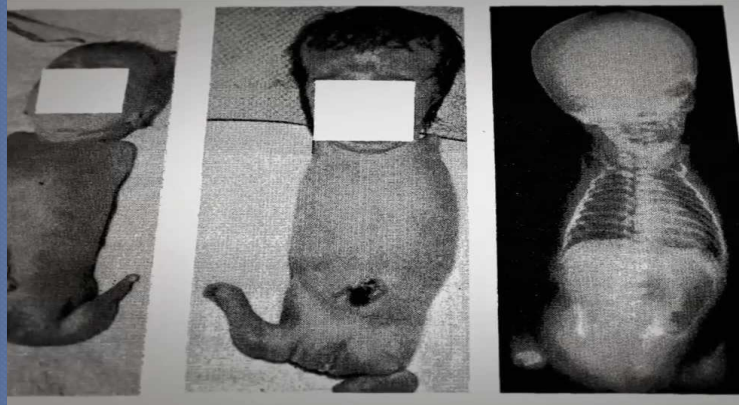


В 70-х годах прошлого столетия выяснено, что применение во время беременности диэтилстильбэстрола (синтетический эстроген, применялся в I триместре беременности для лечения угрозы прерывания) может быть причиной развития плоскоклеточного рака шейки матки и влагалища в 17-18 лет у девочек.



ТАЛИДОМИД применялся как снотворное средство для беременных в Европе. С 1958 по 1962 год 10 000 детей искалечены. Критический период 20-35 дней от зачатия. В конечности остаются пальцы, «тюленеподобный вид» + дефекты уха, микрофтальмия, расщелина губы и неба. Почти 40% детей умерли в младенчестве от тяжелых аномалий развития сердца, почек и желудочного тракта.

Талидомидная катастрофа (Европа, 1958-1962гг)



Выявлен ряд лекарственных препаратов, обладающих очевидным тератогенным свойством.

Андрогены, эстрогены и прогестины – может быть субанатомические нарушения сексуального поведения у мужчин и женщин.



Аминоптерин - антифолиевое вещество (раньше специально использовался в качестве средства, вызывающего аборт) приводит к появлению у плода характерного синдрома пороков развития, прерыванию беременности.

Варфарин - гипоплазия носового хряща и зернистость костей
Препараты для лечения заболеваний **щитовидной железы** - наблюдались случаи пороков развития. Иногда – причина зоба с гипо или гипертиреозом у ребенка.

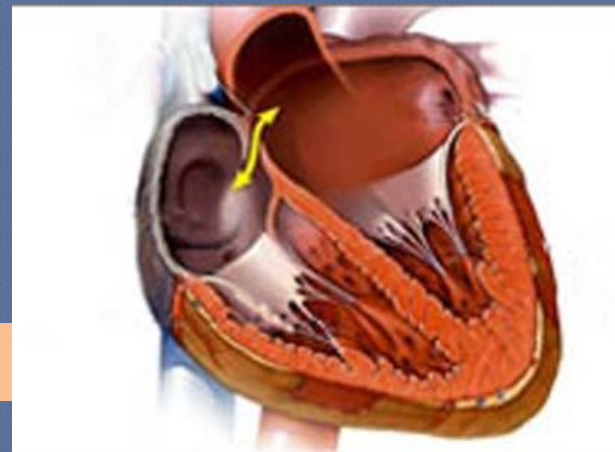
Противозачаточные гормональные средства способны обуславливать тератогенез с образованием пороков сердца и конечностей. Это относится к старым гормональным контрацептивам.

В современных препаратах доза гормонов меньше, и прерывать беременность после их случайного приема нет необходимости.

Глюкокортикоиды нередко способствуют расщеплению верхнего неба и губы (1:1000).

Тетрациклины (в 8-9 нед беременности), откладываются в костях плода и угнетают рост костей у плода и новорожденного, могут также вызывать изменение цвета зубов и развитие врожденной катаракты.

Внутриутробное воздействие **стрептомицина** или **хинина** – глухота у детей



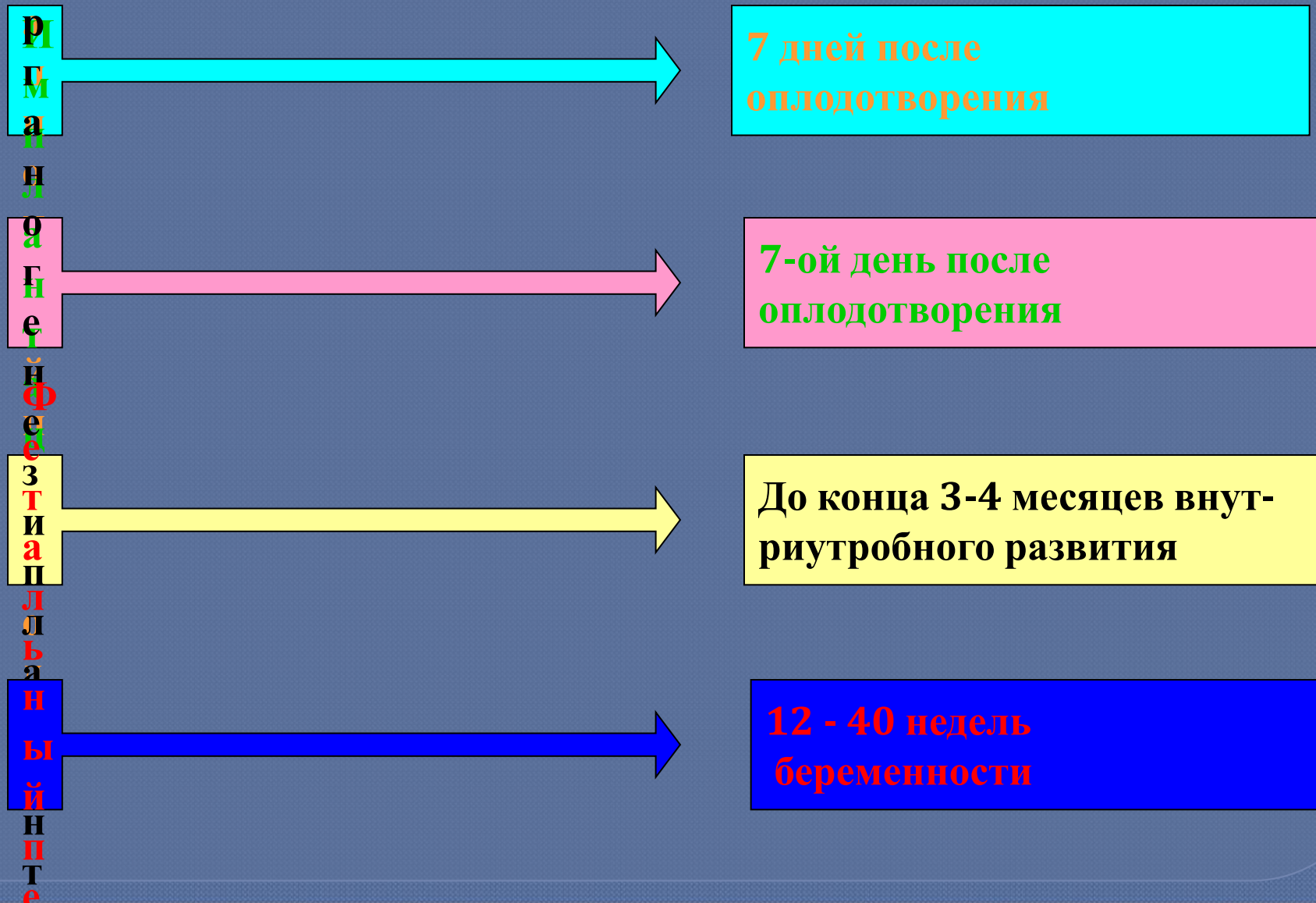
До сих пор неизвестны причины 80% всех пороков развития; только 10-15% их объясняются влиянием генетических и хромосомных факторов.

1-5% врожденных дефектов возникают из-за лекарственных препаратов

Действие того или иного фактора определяется тем, на какой стадии внутриутробного развития он оказывает свое влияние, и в меньшей степени - характером самого фактора.



Стадии внутриутробного развития



Стадия **предимплантационного развития** начинается с момента оплодотворения яйцеклетки и продолжается до внедрения бластоцисты в децидуальную оболочку на 7-8-й день после оплодотворения.

Этот период характеризуется отсутствием морфологической связи между эмбрионом и органами репродуктивной системы женщины

На стадии **предимплантационного развития** существует относительная устойчивость зародыша к действию повреждающих факторов внешней среды. В связи с выраженной способностью морулы и бластоцисты к регенерации различные патогенные факторы (гипоксия, ионизирующая радиация и др.) не вызывают гибели зародыша и не нарушают последующее развитие плода, или приводят к его гибели (эмбриотоксический эффект).

Такая закономерность известна под названием «все или ничего».

После имплантации начинаются **органогенез и плацентация**, которые в основном завершаются к 3-4 месяцу внутриутробной жизни.

В этом периоде наиболее чувствительная фаза развития - первые 3-6 недель онтогенеза.

Факторы окружающей среды, оказывающие повреждающее действие на эмбрион, называются **эмбриотоксическими**. В результате патогенного действия факторов внешней среды у эмбриона и плода в первую очередь поражаются те органы и системы, которые закладываются в данный момент..

После завершения процессов органогенеза и плацентации начинается **плодный, или фетальный**, период развития, который у человека продолжается до 40 недель беременности.

На этой стадии эмбриотоксического и тератогенного действия практически не наблюдается, возможны лишь аномалии развития половых органов у плодов женского пола, возникающие под влиянием лекарственных препаратов андрогенного действия (ложный мужской гермафродитизм).

Это связано с относительно поздним завершением формирования наружных половых органов плода человека (12-14 неделя внутриутробного развития).

Многочисленные повреждающие факторы внешней среды могут проявить свой патогенный эффект путем проникновения через плаценту в результате изменения ее нормальной проницаемости.

Плацента человека относится к гемохориальному типу, что обеспечивает создание самого тесного контакта между кровью матери и плода. Обменная поверхность плаценты - 12-14 м².

«Плацентарный барьер» - расстояние между внутренней поверхностью капилляра плода и наружной поверхностью цитоплазматической мембраны синцития ворсин.

Морфологическим субстратом плацентарного барьера является эпителиальный покров ворсин и эндотелий плодовых капилляров

Плацентарный барьер не пропускает в кровотоки плода многие вещества, т.е. обладая ограниченной проницаемостью, плацента способна защищать организм плода от неблагоприятного действия многих токсических продуктов, попавших в организм матери.

Тератология

от греч. «**teras**» (в переводе - «чудовище»).

Термин «тератогенез» буквально означает производство уродов и уродливых организмов.

Активное изучение тератогенез ведется с 50-х годов прошлого столетия .

В последние годы этот термин стал включать в себя понятие о функциональных аномалиях у новорожденного (в т. ч. о внутриутробной задержке развития и последующих поведенческих нарушениях).

▪

Патогенез ВПР

Основные клеточные механизмы тератогенеза – изменения размножения (гипоплазия, аплазия органа), миграции (гетеротопии) и дифференцировки клеток (агенезии органов или систем).

Основной механизма тератогенеза на тканевом уровне – гибель клеточных масс, нарушение процессов склеивания клеток, что соответственно приводит к таким порокам, как атрезии естественных отверстий, свищи и дефекты в тканях.

Важную роль в определении причин развития ВПР сыграли патогенетические учения о критических и о тератогенных терминационных периодах.

- ◎ **Предельный срок** формирования тех или иных органов, в течение которого повреждающий фактор может вызвать развитие порока в эмбриональном периоде, называют **тератогенным терминационным периодом.**
- ◎ Каждый врожденный порок имеет свой терминационный период, поскольку сроки окончания формирования каждого конкретного органа, в течение которых тератогенный фактор может приводить к развитию порока, различны.

В зависимости от срока действия вредных факторов:

- **ГАМЕТОПАТИИ** (мутации в половых клетках родителей и перезревание яйцеклетки, аномалии сперматозоидов, имевшиеся еще до оплодотворения), реализующиеся в виде наследственных заболеваний и синдромов;
- **БЛАСТОПАТИИ** (при поражении бластоцисты - зародыша первых 15 дней после оплодотворения), реализующиеся в виде двойниковых пороков, циклопии и др.;
- **ЭМБРИОПАТИИ** (возникающие в период от 16-го дня до конца 8-й недели беременности и обусловленные тератогенными воздействиями различных физических, химических, биологических факторов), представляющие собой почти все изолированные и множественные ВПР;
- **ФЕТОПАТИИ** (обусловленные повреждением плода в период от 9-й недели до окончания беременности), представленные редкими пороками дистопий и гипоплазий органов.

Мальформация (порок развития) - морфологический дефект органа или части органа в результате внутренних, часто наследственных, причин, при этом зачаток органа изначально аномален – наследственные синдромы, изолированные пороки нервной системы, пороки сердца

Дизрупция - морфологический дефект изначально нормально развивавшегося органа в результате какого-либо внешнего воздействия - тератогенных факторов, травмы, инфекции, нарушения кровообращения и т.д.

Деформация - нарушение формы, вида или положения части тела, обусловленное механическими воздействиями – малые размеры матки, маловодие, деформация матки – косолапость, асимметрия черепа, врожденный вывих бедра

Дисплазия - нарушение организации клеток в ткани - дисплазия соединительной ткани – синдром Морфана



Эмбриональный период

Этап развития	Время от зачатия
Органогенез	4-8 недель
Формирование головного и спинного мозга	4 недели
Закладка сердца, почек и конечностей Быстрое развитие мозга, глаз, сердца и конечностей	6 недель
Начало развития кишечника и легких Появление пальцев Развитие ушей, почек, печени и мышц	8 недель
Смыкание неба, формирование суставов	10 недель
Половая дифференцировка	12 недель

Классификация ВПР

По частоте

Распространенные ВПР > 1 на 1000 новорожденных

Умеренно частые ВПР 0,1 - 0,99 на 1000 новорожденных

Редкие ВПР $< 0,01$ на 1000 новорожденных

По распространенности в организме

- изолированные
- системные
- множественные

По сроку действия вредного фактора

- гаметопатии, бластопатии
- эмбриопатии
- фетопатии

Причины врожденных пороков

- -наследственные (генетические)
- -ЭКЗОГЕННЫЕ
- -мультифакториальные

-
- Наследственные или генетические пороки возникают в результате мутации, т.е. стойкого изменения наследственной структуры в гаметах или зиготе.
 - В зависимости от того, на каком уровне произошла мутация (ген или хромосомы) различают моногенные синдромы и хромосомные болезни

-
- Экзогенные повреждающие факторы приводят к формированию пороков развития плода без нарушения структуры наследственного аппарата

Врожденная аномалия – структурные, метаболические и функциональные нарушения органа, части органа или большого участка тела, возникающие внутриутробно.

Врожденный порок развития – термин, включающий различные структурные дефекты. Общая частота ВПР - 600 на 10000 всех живо- и мертворожденных детей (6%).



По тяжести проявления и прогнозу для жизнеспособности:

- летальные пороки развития (0,6%), приводящие к смерти ребенка (до 80% детей умирают в возрасте до 1 года жизни);
- ВПР средней степени тяжести, требующие оперативного вмешательства (2-2,5%);
- малые аномалии развития (до 3,5%), не требующие оперативного лечения и не ограничивающие жизненных функций ребенка.

Классификация ВПР по степени тяжести и прогнозу для жизнеспособности



По анатомо-физиологическому принципу деления тела человека на системы органов:

- 1. Пороки ЦНС и органов чувств.**
- 2. Пороки лица и шеи.**
- 3. Пороки сердечно-сосудистой системы.**
- 4. Пороки дыхательной системы.**
- 5. Пороки органов пищеварения.**
- 6. Пороки костно-мышечной системы.**
- 7. Пороки мочевыделительной системы.**
- 8. Пороки половых органов.**
- 9. Пороки эндокринных желез.**
- 10. Пороки кожи и ее придатков.**
- 11. Пороки последа.**
- 12. Прочие пороки.**

Критические периоды в эмбриогенезе

- ◎ **Первый критический период** у человека приходится на конец 1-й - начало 2-й недели беременности, когда повреждающий фактор чаще приводит к гибели зародыша.
- ◎ **Второй критический период** начинается с 3-й недели беременности, когда аналогичный фактор индуцирует порок развития.

Взаимосвязь сроков беременности и повреждающих факторов при возникновении пороков развития плода

Порок развития	Терминационный срок беременности
Анэнцефалия	26 дней
Расщелина губы	36 дней
Расщелина неба	10 недель
Атрезия пищевода	30 дней
Атрезия прямой кишки	6 недель
Синдактилия	6 недель
Диафрагмальная грыжа	6 недель
Гипоспадия	12 недель
Крипторхизм	7-9 месяцев
Неправильное положение крупных сосудов	34 дня
Дефект межжелудочковой перегородки	6 недель
Открытый аортальный проток	9 месяцев

Генетические нарушения

- Большинство аномалий у плода - *результат неправильного развития оплодотворенного яйца.* Такое развитие может начаться в любое время после зачатия.
- Чем раньше происходит самопроизвольный аборт, тем выше доля аномальных оплодотворенных яйцеклеток.
- Более 70% самопроизвольных абортов в I триместре обусловлены генетическими и хромосомными нарушениями.
- Фолиевая кислота защищает оплодотворенную яйцеклетку (содействует ее репарации), поэтому ее применение рекомендуется у всех беременных группы риска пороков развития.

Ионизирующие излучения

Электромагнитные

Ионизирующие
излучения
высоких энергий

излучения
низких энергий

- рентгеновские лучи
- гамма-лучи
- естественная радиоактивность

- микроволны
- радиоволны
- ультразвук
- радиолокационные волны
- шум
- вибрации

Гипер- и гипотермия приводят к увеличению частоты возникновения крупных пороков развития. Гипертермия наблюдается при лихорадочных состояниях с высокой температурой у матери при беременности и посещениях ею сауны в этот период.



Инфекции (вирусные и бактериальные)

- Эмбриотоксические или фетолитические дефекты вызываются непосредственно трансплацентарной инфекцией (заражение вирусом плода), или опосредованно - через лихорадочное состояние матери
- **Вирус краснухи**, особенно в первые 90 дней беременности, вызывает врожденные пороки сердца, глухоту и катаракту
- **Цитомегаловирусная инфекция** может привести к микроцефалии и СЗРП
- **Вирус Коксаки (энтеровирус)** связан со значительным увеличением частоты возникновения расщелин губы и лица, стеноза привратника и других аномалий пищеварительного тракта и врожденных пороков сердца
- Вирус **герпеса II типа** (урогенитальный) может приводить к микроцефалии

TORCH - инфекции

T - toxoplasmosis - токсоплазмоз

O - others - другие инфекции (сифилис, хламидиоз, энтеровирусные инфекции, гепатиты А и В, листериоз, корь, эпидемический паротит, папилломавирусная инфекция, грипп и др.)

R - rubeola - краснуха

C - cytomegalia - цитомегаловирусная инфекция

H - herpes - герпесвирусная инфекция

Онкогены и неорганические тератогены

- К онкогенам относятся вещества, способные реагировать с ДНК и видоизменять ее
- Доказана трансплацентарная токсичность неорганических тератогенов происходит в условиях горнорудных работ, на металлургических и металлообрабатывающих предприятиях
- Свинец приводит к нарушению функции ЦНС, развитию умственной отсталости, церебральных параличей, микроцефалии
- Воздействие ртути приводит к нарушению двигательной активности и умственного развития у детей
- Кадмий, мышьяк, хроматы являются тератогенами, приводящими к снижению умственной активности

Другие факторы окружающей среды

- недостаточность питания
- прием недоброкачественных продуктов (проросший картофель)
- загрязнение питьевой воды
- физические агенты, используемые в медицине и др.

Алкоголь и курение

- При употреблении беременными этилового спирта в количестве 30-60 мл в день приблизительно у 10% детей происходит задержка внутриутробного роста и наблюдается небольшое число врожденных аномалий. При ежедневном употреблении женщиной >60 мл этилового спирта ее относят к категории алкоголичек, аномалии у плода выражаются главным образом в снижении массы тела при рождении и постнатальной задержке физического и умственного развития.
- Причина формирования алкогольного синдрома у плода может быть связана с образованием ацетальдегида в процессе метаболизма, с дефицитом витаминов группы В, недостаточностью питания и общей предрасположенностью к инфекционным заболеваниям.
- Курение во время беременности может сопровождаться увеличением частоты самопроизвольных аборт и дефектов нервной трубки. По мере увеличения срока беременности у курящих женщин происходит снижение перфузии плаценты, что приводит к гистологическим изменениям, старению плаценты, СЗРП. Возрастает частота отслойки плаценты, преждевременных родов, преэклампсии.

Лекарственные препараты

- **Определение категорий риска тератогенности лекарственных средств в классификации Food and Drug Administration (FDA)**
- • А - отсутствие риска - 0,7% препаратов.
- • В («best» - лучшие) - нет доказательств риска - 19%.
- • С («caution» - осторожность) - риск не исключен - 66%.
- • D («dangerous» - опасные) - риск доказан - 7%.
- • X - противопоказаны при беременности - 7%.

Антимикробные средства

- **Пенициллины, цефалоспорины, макролиды** неопасны для плода.
- **Аминогликозиды** лучше исключить, они оказывают отонейротоксическое действие.
- **Стрептомицин** назначают при туберкулезе у беременных в том случае, если риск его негативного влияния меньше, чем от основного заболевания.
- **Тетрациклины** противопоказаны абсолютно - приводят к нарушению развития костей, зубов.
- **Сульфаниламиды** не следует использовать, они нарушают связывание билирубина у новорожденного и приводят к развитию ядерной желтухи (необратимое изменение функции головного мозга).
- **Левомецетин**, примененный перед родами, вызывает развитие «серого синдрома» плода, но в течение беременности менее опасен для плода.

Антимикробные средства

- **Метронидазол** - возможно применение со II триместра, в I триместре препарат лучше не назначать.
- **Противогрибковые препараты** не всасываются в пищеварительном тракте, поэтому безопасны.
- **Антитиреоидные препараты** (мерказолил) в крови плода снижают концентрацию тиреоидных гормонов.
- **Тироксин** не проникает через плацентарный барьер
-
- **Гипотензивные препараты** все оказывают побочное действие. Лучшие препараты - допегит и гидралазин (периферический вазодилататор,
- **β-адреноблокаторы** в больших дозах увеличивают тонус матки, способствуют внутриутробной задержке роста плода.

Антимикробные средства

- **Ганглиоблокаторы** вызывают паралитическую кишечную непроходимость у новорожденного.
- **Нитраты** (нанипрусс, перлинганит) используют для управляемой нормотонии в родах. Препараты метаболизируются в цианиды, **при длительном применении** отравляющие новорожденного.
- **Ингибиторы простагландинсинтетазы (салицилаты, нестероидные противовоспалительные средства)** угнетают синтез простагландинов, способствуют снятию угрозы прерывания беременности. Большие дозы на ранних сроках нарушают свертывающую систему крови, вызывают расстройство дыхательной функции, закрытие боталлова протока, гибель плода в матке.
- **Транквилизаторы** - убедительных данных об их вреде при применении в разумных дозах нет. Но назначать транквилизаторы следует только по строгим показаниям, ибо эти препараты вызывают привыкание (синдром отмены).

Общие рекомендации по назначению лекарственных средств во время беременности

- • Оценивать потенциальную пользу и потенциальный вред.
- • Избегать применения лекарственных средств в I триместре.
- • Не назначать комбинаций лекарственных средств.
- • Использовать минимальную эффективную дозу на протяжении минимального времени.
- • Отдавать предпочтение местным лекарственным формам.
- • Консультировать беременную по поводу приема любых препаратов, включая анальгетики, витамины, БАДы, растительные препараты и другие средства, применяемые для самолечения.
- • Контролировать прием всех лекарственных средств беременной.
- • Контролировать в период лекарственной терапии состояние матери и плода.
- Многие лекарственные препараты вызывают привыкание (синдром отмены у новорожденного).

Факторы риска развития ВПР

- **непланируемые беременности**
- **поздний материнский возраст**
- **недостаточный пренатальный контроль**
- **вирусные инфекции**
- **прием лекарств с тератогенным действием**
- **алкоголь**
- **курение**
- **наркотики**
- **недостаточное питание**
- **профессиональные вредности**
- **бедное здравоохранение многих стран**

Показания к периконцепционной профилактике ВПР

- Сахарный диабет и другие эндокринные и метаболические заболевания. Повторные спонтанные аборты и рождение мертвых детей. --Генетический риск мультифакториальных пороков развития -рождение плодов с внутриутробной задержкой роста и преждевременные роды в анамнезе.
- Хронические заболевания (гипертензия, эпилепсия, бронхиальная астма и др.).
- Ожирение.
- Длительное употребление лекарственных препаратов.
- Некоторые инфекционные заболевания (краснуха, токсоплазмоз и др.).

Схема мероприятий периконцепционной профилактики ВПР

- **Генетик (1-я встреча до наступления беременности)**
- **Анамнез, родословная, осмотр, цитогенетические и другие генетические исследования по показаниям, прогноз потомства, рекомендации по планированию беременности и профилактике ВПР у плода**
- **Гинеколог**
- **Уролог/андролог**
- **Другие специалисты**
- **Анамнез, гинекологический статус, исследование микробной флоры влагалища, гормональные и другие исследования, базальная температура, планирование беременности**
- **Спермограмма, лечение острых и хронических заболеваний**
- **Соматический статус, санация очагов хронических инфекций, обследование на ЗППП, хронические вирусные инфекции, токсоплазмоз и др., антитела к вирусу краснухи для решения вопроса о необходимости иммунизации**

Схема мероприятий периконцепционной профилактики ВПР

- **Генетик (2-я и 3-я встреча в период I и II триместра беременности)**
- **Периконцепционное лечение женщин: мультивитамины с высоким содержанием фолиевой кислоты (0,8 мг) и диета в течение 2-3 мес до зачатия и 2-3 мес после наступления беременности**
- **Диагностика ВПР и хромосомной патологии у плода: ультразвуковое обследование в рекомендуемые сроки, скрининг материнских сывороточных маркеров (АФП, ХГ, неконъюгированный эстриол), инвазивные методы диагностики (по показаниям)**
- **Анализ результатов обследования плода и оценка индивидуального генетического риска на ВПР в период настоящей беременности**

Схема мероприятий периконцепционной профилактики ВПР

- Генетик (4-я встреча)**
- Медико-генетическое консультирование, осмотр новорожденного (по показаниям)**

Декалог заповедей для профилактики ВПР (генетик Эдуардо Кастильо, Бразилия)

- • Любая фертильная женщина может быть беременной.
- • Пытайся завершить комплектование своей семьи, пока ты молод.
- • Осуществляй пренатальный контроль в установленном порядке.
- • Сделай вакцинацию против краснухи до беременности.
- • Избегай медикаментов, за исключением строго необходимых.
- • Избегай алкогольных напитков.
- • Избегай курения и мест курения.
- • Ешь хорошо и разнообразно, предпочитая фрукты и овощи.
- • Спроси совета относительно риска для беременности на своей работе.
- • Если сомневаешься, проконсультируйся у своего врача или у врача специализированной службы.