

# Влияние вредных факторов на плод

# Тератогенез

Возникновение пороков развития под влиянием факторов внешней среды (тератогенных факторов) или в результате наследственных болезней

# Тератогенные факторы

- Химические
- Физические
- Биологические

# Критерии тератогенных факторов

- Доказана связь между действием фактора и формированием порока развития
- Эпидемиологические исследования подтверждают эту связь
- Действие вредного фактора совпадает с критическими периодами внутриутробного развития
- При редком воздействии повреждающего фактора характерные пороки развития формируются редко

# Основные группы тератогенных факторов

- Лекарственные средства и химические вещества (тетрациклины, трихопол, андрогены, ртуть, свинец, фосфор)
- Ионизирующее излучение (радиоактивные осадки, радиоизотопная диагностика, лучевая терапия)
- Инфекции вирусные и бактериальные (герпес, краснуха, сифилис, токсоплазмоз)
- Метаболические нарушения и вредные привычки (сахарный диабет, эндемический зоб, фенилкетонурия; курение, алкоголизм, наркомания)

# Особенности влияния тератогенных факторов (ТФ)

- Дозозависимый характер.
- Для каждого ТФ существует доза тератогенного действия. Обычно она на 1-3 порядка ниже летальной.
- Чувствительность к различным ТФ в течение внутриутробного развития может меняться.

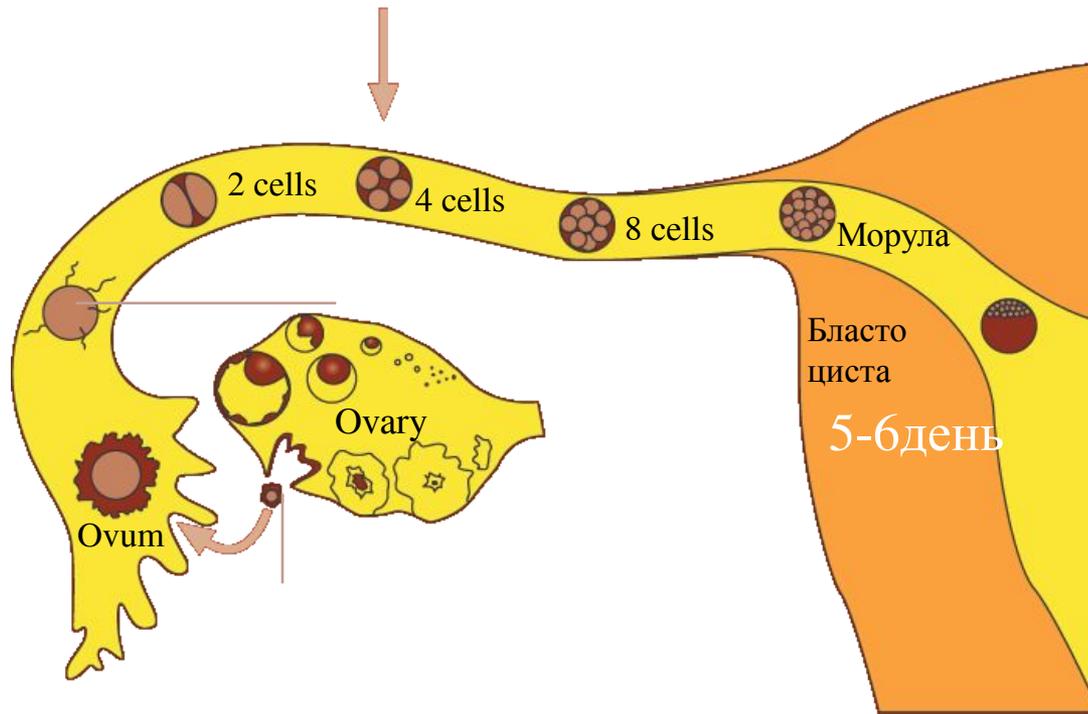
Возбудители инфекции как тератогенные факторы не имеют пороговую дозу и дозозависимый характер

# Периоды внутриутробного развития человека

- **Начальный** - с момента оплодотворения до имплантации бластоцисты (до 11 дней).
- **Эбриональный** (18-60 сутки после оплодотворения)
- **Плодный** (с 9 недель беременности до рождения)

# Начальный период

Отличается большими компенсаторно-приспособительными возможностями зародыша. Закон «все или ничего» - при повреждении большого числа клеток зародыш погибает, при повреждении отдельных бластомеров дальнейшее развитие не нарушается



# Эмбриональный период

- Зародыш наиболее чувствителен к действию ТФ. Формируются грубые пороки развития



# Плодовый период

Пороки развития не характерны. Под влиянием внешней среды происходит торможение роста и/ или гибель клеток, что в дальнейшем проявляется недоразвитием или функциональной незрелостью органов



# Основные пороки развития

- Пороки развития ЦНС – анэнцефалия, расщелина позвоночника, гидроцефалия. Формируются в результате незаращения нервной трубки при дефиците фолиевой кислоты, инфекции, сахарном диабете.
- Врожденные пороки сердца - ДМПП, тетрада Фалло, стеноз аорты и т.д. (фенилкетонурия, СКВ, вирус краснухи, генетические факторы, алкоголь, НПВС, сахарный диабет)
- Расщелина губы, твердого неба
- Врожденная косолапость
- Врожденный вывих бедра
- Пороки развития ЖКТ – стеноз привратника, болезнь Гиршпрунга, атрезия пищевода, заднего прохода и т. д.

# Общие подходы к пренатальной профилактике

1. Охрана окружающей среды
2. Планирование семьи (кровнородственные браки, деторождение после 35 лет)
3. Пренатальная диагностика – элиминация эмбрионов с патологией
4. Выявление гетерозиготных носителей
5. Периконцепционная подготовка
6. Инвазивные и неинвазивные методы внутриутробной диагностики

# Периконцепционная подготовка

- медико-генетическое консультирование,
- диагностика носительства и лечение вирусной и бактериальной инфекции,
- исключение проф. вредности,
- отказ от вредных привычек,
- прием фолиевой кислоты и токоферолов)

# Методы внутриутробной диагностики

## 1. Неинвазивные методы:

- УЗИ (10-14, 22-24, 32-34 недели),
- Биохимические маркеры:
  - ✓ 9-14 недель  $\beta$ -ХГЧ, РАРР-А
  - ✓ 17-19 недель АФП, 17-ОПК,  $\beta$ -ХГЧ, эстрадиол

## 2. Инвазивные методы:

- Биопсия хориона (9-11 недель)
- Кордоцентез (22-24 недели)



# Лекарственные средства и химические вещества

Для трансплацентарного перехода имеют значение:

- Молекулярная масса препарата (до 600 легко переходят, 600 – 1000 ограниченно, более 1000 почти не проникают). Большинство лекарственных препаратов менее 600 и легко проникают к плоду.
- Жирорастворимые вещества легко диффундируют через плаценту (эфир, закись азота).
- Связывание с белками крови. Чем больше связь, тем медленнее проникновение через плаценту и накопление у плода.
- Способ введения матери
- Стадия внутриутробного развития

# Категории безопасности лекарственных средств

Категории риска применения лекарственных средств во время беременности FDA (Food and Drug Administration)

**А** – нет риска для плода;

**В** – риск для плода не установлен ни у животных, ни у человека;

**С** – риск для плода не установлен у человека; контролируемые исследования на людях не проводились;

**Д** – есть риск для плода, но могут применяться только при риске для жизни; необходимо оценить степень риска и пользы;

**Х** – доказан риск для плода. При беременности противопоказаны.

# Абсолютные тератогены

Лекарственные препараты, применяемые в онкологии:

1. Антиметаболиты (6 - меркаптопурин)
2. Алкилирующие соединения (циклофосфан)
3. Противоопухолевые антибиотики (актиномицин, сарколизин)

# Антибактериальные препараты при беременности

- Группа I – противопоказаны при беременности: тетрациклины, хлорамфеникол, триметаприм.
- Группа II – применять только по жизненным показаниям: аминогликозиды, нитрофураны, сульфаниламиды.
- Группа III – антибиотики не имеющие эмбриотоксического действия: пенициллины, цефалоспорины, макролиды.

# Воздействие антибиотиков

- Тетрациклин и его производные в ранние сроки приводят к порокам развития, в поздние – замедлению роста плода, поражение зачатков зубов, гепатотоксическое действие
- Левомецетин – гипопластическая анемия
- Аминогликозиды – ототоксическое действие

# Гормональные препараты

- Эстрогены приводят к развитию аденоза и светлоклеточной аденокарциномы влагалища и шейки матки у девушек

# Ионизирующее излучение

Воздействие радиации на женский организм происходит по общим законам лучевых повреждений

$\alpha$ -излучение практически не проникает через кожу, но очень опасно при попадании внутрь

$\beta$ -излучение проникает на глубину 1-2 см

$\gamma$ -излучение обладает наибольшей проникающей способностью с образованием свободных радикалов, приводит к мутациям генов

Трансплацентарный перенос является основным в проникновении изотопов

# Механизмы трансплацентарного перехода радионуклеидов

- Гематогенный путь – свободный переход изотопов из крови матери в кровь плода через трансплацентарную мембрану ( $^{131}\text{I}$ ,  $^{32}\text{P}$  и т.д.)
- Накопление в тканях плаценты с последующим воздействием на плод (трансурановые элементы)
- Параплацентарный переход через плодные оболочки и околоплодные воды (радиоактивный плутоний)

# Инфекция (механизмы воздействия)

1. Вирусы (цитомегалвирус, герпеса, краснухи), проникая к эмбриону и плоду, могут оказывать непосредственно тератогенное действие
2. Инфекция приводит к изменению метаболизма и функции эндометрия, что обуславливает нарушение имплантации или нарушение развития плаценты

# Инфекция (механизмы воздействия)

3. Вирусная и бактериальная инфекция может воздействовать на развитие плаценты и приводить к возникновению ХФПН и ЗВУР плода
4. Токсическое действие на плод могут оказывать бактериальные токсины

# Вредные привычки

- Курение
- Употребление алкоголя
- Наркомания

# Курение

- В табаке содержится более 600 вредных факторов: органические и неорганические кислоты, белки, сложные эфиры, альдегиды, фенолы и др.
- В настоящее время в табачном дыме выявлен радиоактивный полоний
- Наибольшее воздействие оказывает никотин

# НИКОТИН

- Воздействие никотина в ранние сроки беременности может приводить к нарушению имплантации плодного яйца и самопроизвольному аборту.
- Аборт и преждевременные роды могут быть обусловлены повышением сократительной деятельности матки при курении
- Никотин приводит к сокращению сосудов матки и плаценты с развитием плацентарной недостаточности и гипоксии плода

# Никотин

- Гипоксия плода также связана с увеличением у него уровня карбоксигемоглобина
- Нарушение развития плаценты способствует возникновению ХФПН и ЗВУР плода
- Никотин интенсивно проникая через плаценту и накапливаясь в ней, проникая через амнион, скапливаясь во внутренних органах плода, вызывает длительную интоксикацию

# Алкоголь

Систематическое употребление алкоголя во время беременности может приводить к развитию алкогольного синдрома плода (АСП)

# АСП

- Нарушение структуры и функции ЦНС (микроцефалия, нарушение интеллекта, координации движений)
- Замедление роста, особенно заметное после рождения ребенка
- Характерные аномалии развития лицевого черепа (микрофтальмия, удлинение лица, низкий лоб, недоразвитие подбородка, маленький седловидный нос, большой широко открытый рот, косоглазие, уплощение затылка)

# Патогенез АСП

Изучен недостаточно. Известно, что

- Этанол легко проникает через плаценту и гематоэнцефалический барьер плода, накапливается в ЦНС, оказывая токсическое воздействие
- В печени плода отсутствует фермент алкогольдегидрогеназа, разрушающая этанол, поэтому плод подвергается длительному воздействию
- Эмбриотоксическое и тератогенное действие оказывает метаболит этанола - ацетальдегид