

**РОССИЙСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ**

**Кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета
с курсом вечернего отделения и ФУВ
(Зав. кафедрой профессор, доктор мед. наук О.В.Макаров)**

ЛЕКЦИЯ
ВЛИЯНИЕ ВРЕДНЫХ ФАКТОРОВ
НА ПЛОД

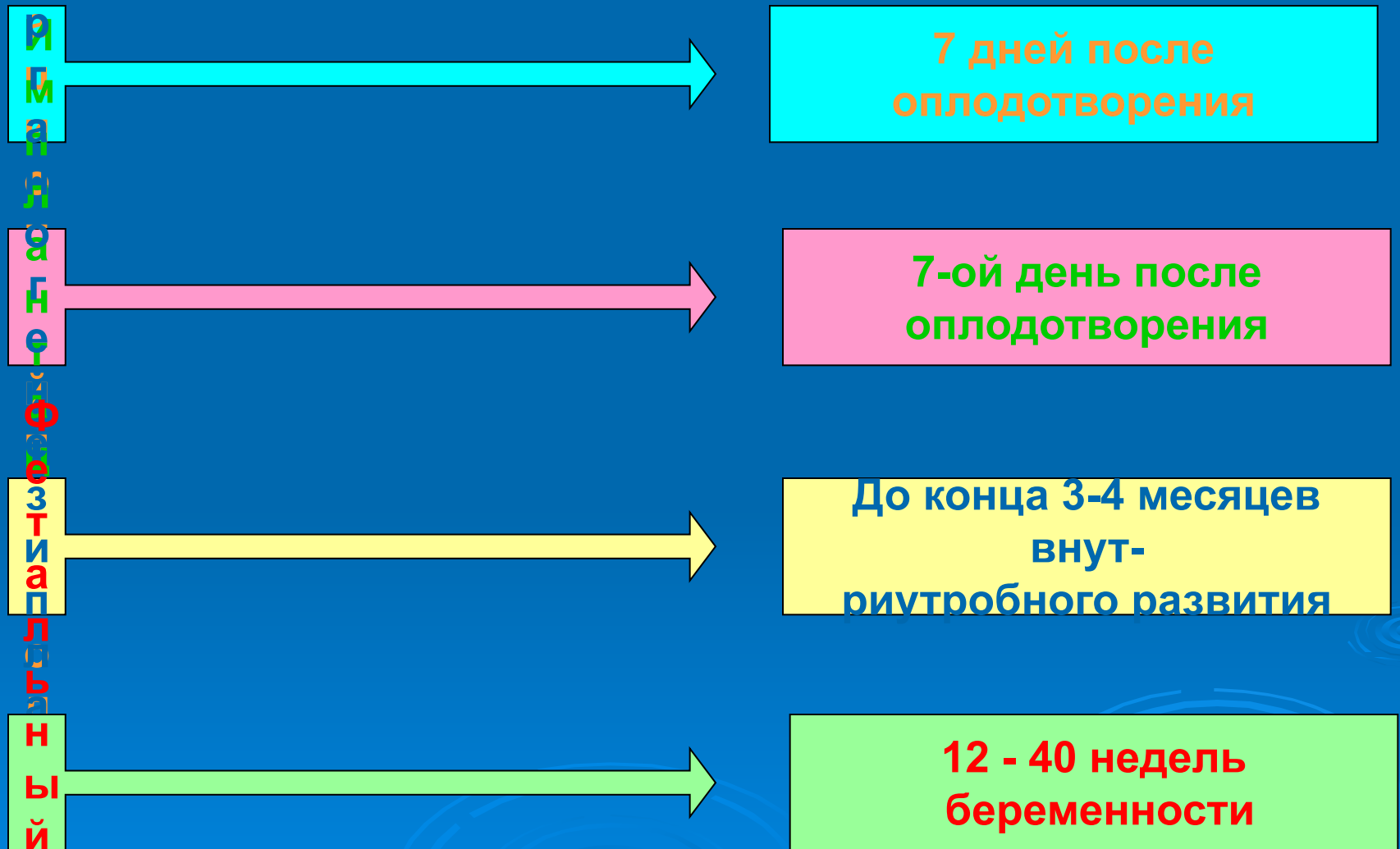
Бахарева И.В.

Тератология – это наука о нарушении развития или формировании дефектов у плода
(греч. *Teras* - «чудовище»)

ВРЕДНЫЕ ФАКТОРЫ

- Гипоксия
- Гипертермия
- Гипотермия
- Ионизирующие излучения
- Органические тератогены
- Неорганические тератогены
- Инфекции
- Лекарственные вещества

Стадии внутриутробного развития



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

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%).



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

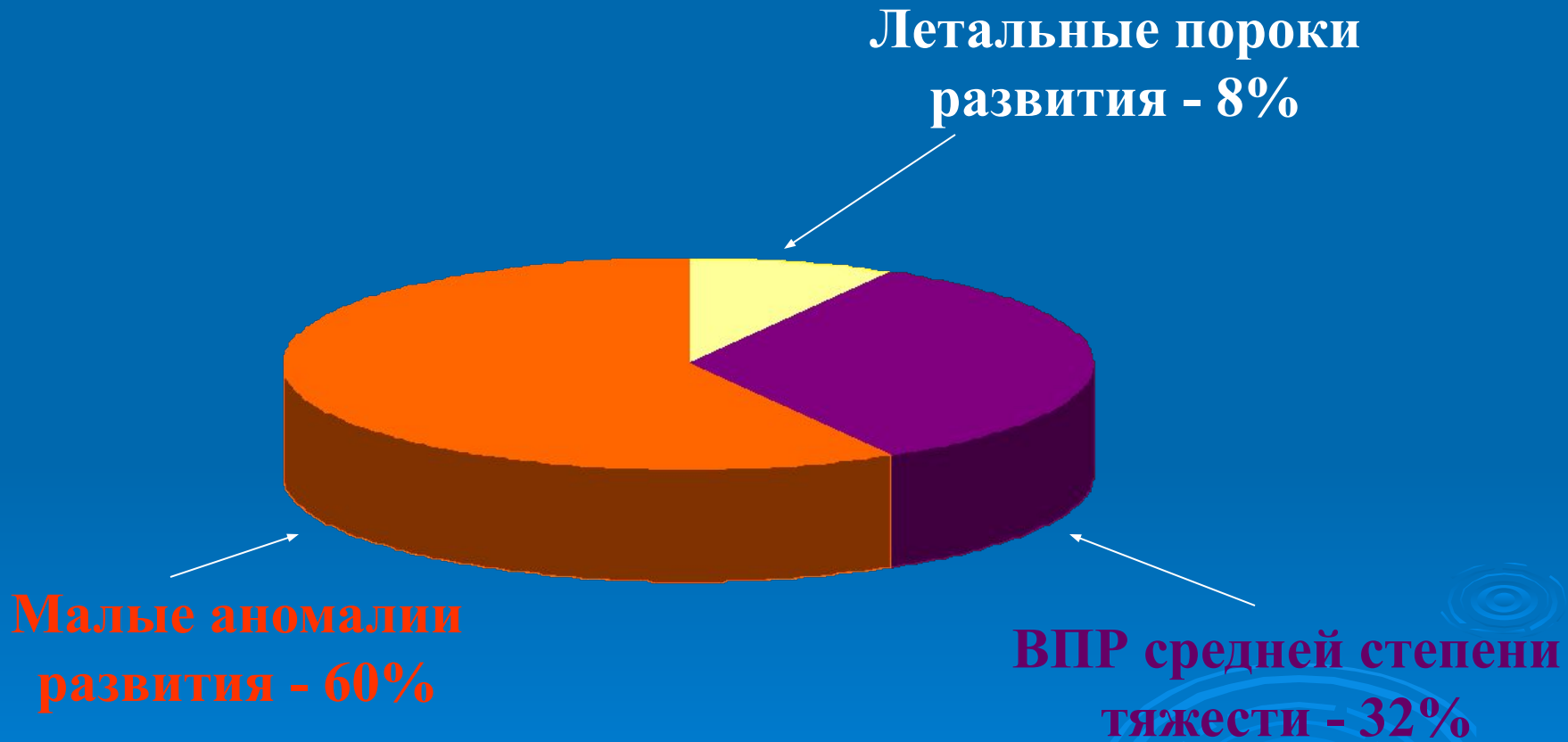
По распространенности в организме

- изолированные
- системные
- множественные

По сроку действия вредного фактора

- гаметопатии, бластопатии
- эмбриопатии
- фетопатии

Классификация ВПР по степени тяжести и прогнозу для жизнеспособности



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	9-10 месяцев

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**

Ионизирующие излучения

**Ионизирующие
излучения
высоких энергий**

- рентгеновские лучи
- гамма-лучи
- естественная радиоактивность

излучения

низких энергий

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

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 - rubella - краснуха

C - cytomegalia - цитомегаловирусная инфекция

H - herpes - герпесвирусная инфекция

Инфекции

- Эмбриотоксические или фетолитические дефекты вирусов вызываются или 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

Онкогены и неорганические тератогены

- К онкогенам относятся вещества, способные реагировать с ДНК и видоизменять ее
- Доказана трансплацентарная токсичность полициклических ароматических углеводородов, бензо-а-пирена, метилхолантрена, различных триацинов, нитрозомочевины и вторичных аминов
- Повышение концентрации неорганических тератогенов происходит при горнорудных работах, металлургических и металлообрабатывающих процессах
- 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 беременности

- **Алкоголь** менее 30 мл этилового спирта в день не оказывает вредного влияния на плод
- При употреблении 30-60 мл этилового спирта в день у 10% детей происходит задержка внутриутробного роста и наблюдается небольшое число врожденных аномалий
- При ежедневном употреблении >60 мл этилового спирта беременная относится к категории алкоголичек, аномалии у плода выражаются главным образом в снижении массы тела при рождении и постнатальной задержке физического и умственного развития
- **Курение** во время беременности может сопровождаться увеличением частоты самопроизвольных абортов и дефектов нервной трубки, отслойки плаценты, преждевременных родов, гестозов

Общие рекомендации по назначению лекарственных средств во время беременности

- Оценивать потенциальную пользу и потенциальный вред.
- Избегать применения лекарственных средств в первом 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.

Определение категорий риска тератогенности лекарственных средств в классификации Food and Drug Administration (FDA)

- **A** - отсутствие риска - **0,7% препаратов**
- **B** (“best” - лучшие) - нет доказательств риска - **19%**
- **C** (“caution” - осторожность) - риск не исключен - **66%**
- **D** (“dangerous” - опасные) - риск доказан - **7%**
- **X** - противопоказаны при беременности - **7%**

Лекарственные средства, оказывающие нежелательное влияние на рост и развитие плода

Лекарственные средства	Возможный эффект
Ингибиторы АПФ	Почечная недостаточность у плода или новорожденного
Антитиреоидные препараты	Гипотиреоз у плода (при передозировке)
Бензодиазепины	Лекарственная зависимость у плода
Бета-блокаторы	При применении в течение беременности возможна задержка роста (показано для атенолола)
Барбитураты	Лекарственная зависимость у плода
НПВС	Сужение ductus arteriosus (начиная со второго триместра и далее)
Тетрациклины	Нарушение пигментации зубов, могут замедлять рост костей (короткое применение в начале I триместра не приводило к тератогенному эффекту)
Варфарин	Кровоизлияние в мозг плода

Антимикробные средства

- **Пенициллины, цефалоспорины, макролиды** не опасны для плода
- **Аминогликозиды** — лучше избегать, они оказывают отонейротоксическое действие
- **Стрептомицин** - только при туберкулезе у беременных, в этом случае риск его применения ниже, чем от туберкулеза
- **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).
- **Производные налидиксовой кислоты** - не назначать при беременности, вызывают гидроцефалию.
- **Левомецетин** - применение перед родами приводит к развитию “серого синдрома” плода, менее опасен для плода в течение беременности.
- **Метронидазол** - возможно применение со II триместра, в I лучше не назначать
- **Противогрибковые препараты** - не всасываются в пищеварительном тракте, поэтому безопасны.

Гипотензивные препараты

- Лучший препарат - **гидралазин** (периферический вазодилататор)
- **Допегит** может приводить к гемолитической анемии, вызывать кишечную мекониальную непроходимость
- **Бета-адреноблокаторы** в больших дозах увеличивают тонус матки, способствуют внутриутробной задержке роста плода
- **Ганглиоблокаторы** - паралитическая кишечная непроходимость у новорожденного
- **Препараты раувольфии** - заложенность носа, угнетение дыхательной функции
- **Нитраты** метаболизируются в цианиды, отравляющие новорожденного (при длительном применении)

Рекомендации по назначению лекарственных препаратов во время беременности и в послеродовом периоде

+ -препарат выбора
 (+) -можно назначать
 (-) -лучше не назначать
 - -противопоказан

анальгетики, жаропонижающие, противовоспалительные средства		
фенацетин	-	нефрит; некрозы печени в послеродовом периоде у новорожденных
парацетамол	+	
антипирин, амидопирин	-	вызывают агранулоцитоз у плода
бутадион	(+)	осторожно! агранулоцитоз редко
хинин	-	тератоген, гибель эмбриона
индометацин	(-)	при длительном применении в больших дозах. Не более 1 нед., до 28 нед. беременности, в малых дозах
простагландины	+	быстро выводятся
наркотики, опиаты	+	однократно без последствий. Не вводить менее чем за 2-3 часа до рождения плода, депрессия дыхательного центра. Кормящим нельзя. Противопоказаны для лечения и обезболивания преждевременных родов.
атропин	+	в терапевтических дозах безвреден
наркоз	+	
местная анестезия	+	

Рекомендации по назначению лекарственных препаратов во время беременности и в послеродовом периоде

Антибиотики и химиопрепараты		Препаратами выбора являются пенициллины, цефалоспорины, макролиды
пенициллины	+	
цефалоспорины	+	
аминогликозиды	-	серьезное отонейфротоксическое действие
тетрациклины	-	отложение в зонах роста костей и угнетение роста скелета, желтые зубы, ядерная желтуха в послеродовом периоде вследствие блокирования систем транспорта билирубина
левомецетин	-	агранулоцитоз во внутриутробном периоде. Тератоген? У новорожденного- “серый синдром” - коллапс, асфиксия, цианоз, рвота, метеоризм
клиндамицин	+	
эритромицин	+	
сульфаниламиды	(+)	анемия. Не применять при лактации. Угнетение элиминации билирубина, возможна ядерная желтуха
фурадонин	(-)	гемолиз, желтые зубы, у новорожденного гипербилирубинемия (при кормлении)
противогрибковые	+	
противотрихомонадные	+	со второго триместра

Рекомендации по назначению лекарственных препаратов во время беременности и в послеродовом периоде

Десенсибилизирующие, антигистаминные средства	+	в очень высоких дозах - замедление развития головного мозга
Гипотензивные средства		
резерпин	(+)	отек слизистой носа, одышка; в редких случаях сонливость, летаргия, анорексия и атония кишечника
периферические вазодилататоры	+	у новорожденного может быть гипоксия и гипотензия
альфа-адреноблокаторы	+	не проникают через плаценту
бета-адреноблокаторы	(+)	при лактации могут развиваться нарушения вегетативной нервной системы (гиперсекреция, пониженная активность, гипогликемия и брадикардия)
Противосудорожные (противоэпилептические) средства		Применяются по жизненным показаниям
Барбитураты	(+)	пороки развития? Хорошо применять при введении в наркоз (не повышают АД). Угнетение дыхательного центра у новорожденного
Бензодиазепины	+	замедленный распад в печени плода: сонливость в послеродовом периоде

Рекомендации по назначению лекарственных препаратов во время беременности и в послеродовом периоде

Противоастматические средства		
препараты теофиллина	+	совершенно безвредны
бета-симпатомиметики (+токолиз)- партусистен, ипрадол, бриканил, гинипрал	(+)	тахикардия, гипогликемия у плода
кортикостероиды	(+)	длительный прием приводит к внутриутробной надпочечниковой недостаточности
Антитромботические средства		
непрямые антикоагулянты	(-)	проникают через плаценту, кровоизлияния у плода. По бедности можно использовать при пороках сердца
гепарин	+	препарат выбора, не проникает через плаценту
Мочегонные средства	(-)	очень осторожно! При гестозе противопоказаны. Только при отеке легких, отеке мозга, нефротическом синдроме
Сердечные гликозиды	+	токсические эффекты возможны только при передозировке

Рекомендации по назначению лекарственных препаратов во время беременности и в послеродовом периоде

Гормоны		
естественные эстрогены	+	безвредны
стильбены	-	могут индуцировать аденокарциному влагалища у плода
сигетин	+	профилактика гипоксии плода, улучшение маточно-плацентарного кровообращения
гестагены (прогестерон, дюфастон)	+	при недостаточности лютеиновой фазы, можно применять с начала беременности до 20 нед.
19-норстероиды (норколут, норэтистерон, примолут- норм)	(-)	возможна вирилизация плодов женского пола
гормональные противозачаточные препараты (случайный прием) - синтетические эстрогены + 19-норстероиды	(-)	допустимы в течение нескольких недель в ранние сроки беременности. Возможна вирилизация плодов женского пола
андрогены	-	вирилизация плодов женского пола
анаболики	-	вирилизация плодов женского пола
тироксин	(+)	при гипотиреозе, эутиреоидном зобе. Известны случаи развития гипертиреоза у плода
препараты йода	(-)	зоб и гипертиреоз у новорожденного
антигипотиреозные средства	(-)	врожденный зоб, гипотиреоз, кретинизм

Рекомендации по назначению лекарственных препаратов во время беременности и в послеродовом периоде

Вакцины		
столбняк	+	
бешенство	+	
холера, дифтерия, коклюш, тиф, паратиф	(+)	
Слабительные средства	(+)	можно вызвать аборт, преждевременные роды
Витамины		
витамин А	(+)	очень осторожно - пороки развития ЦНС, глаз, верхнего неба
витамин В	+	никаких побочных эффектов
витамин С	(+)	в больших дозах - гибель эмбриона, аборт в I триместре; стеноз аорты
витамин D	(-)	при передозировке - кальцификация органов
витамин К (викасол)	+	
витамин В12	+	при кормлении может быть желтуха у новорожденного

Показания к периконцепционной профилактике врожденных пороков развития

- Сахарный диабет и другие эндокринные и метаболические заболевания.
- Повторные спонтанные аборты и рождение мертвых плодов.
- 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.)

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.