

**РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ им. Н.И. ПИРОГОВА
МИНЗДРАВСОЦРАЗВИТИЯ РФ**

**Кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета
(Зав. кафедрой профессор, доктор мед. наук Ю.Э. Доброхотова)**

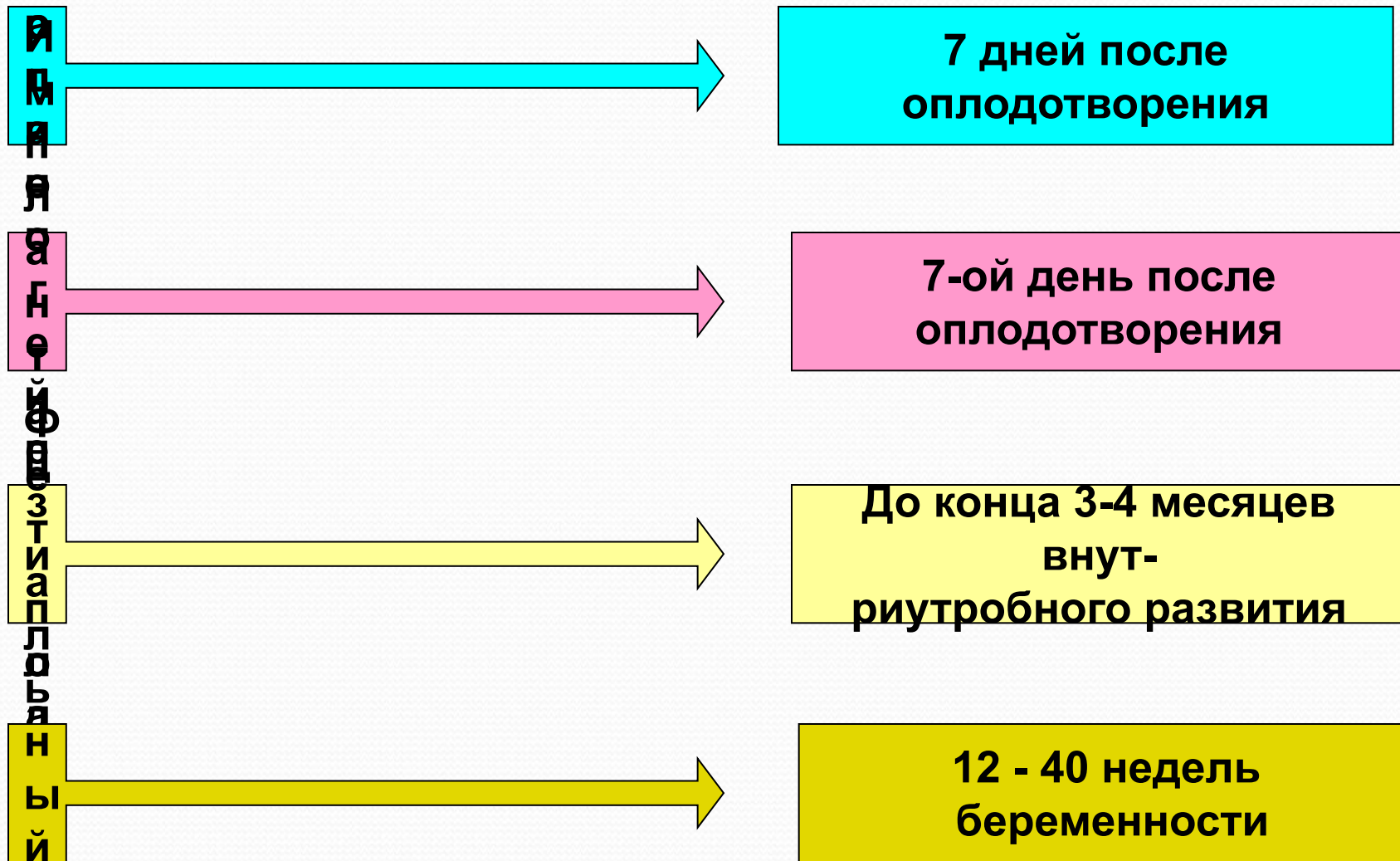
**ЛЕКЦИЯ
ВЛИЯНИЕ ВРЕДНЫХ ФАКТОРОВ
НА ПЛОД**

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

ВРЕДНЫЕ ФАКТОРЫ

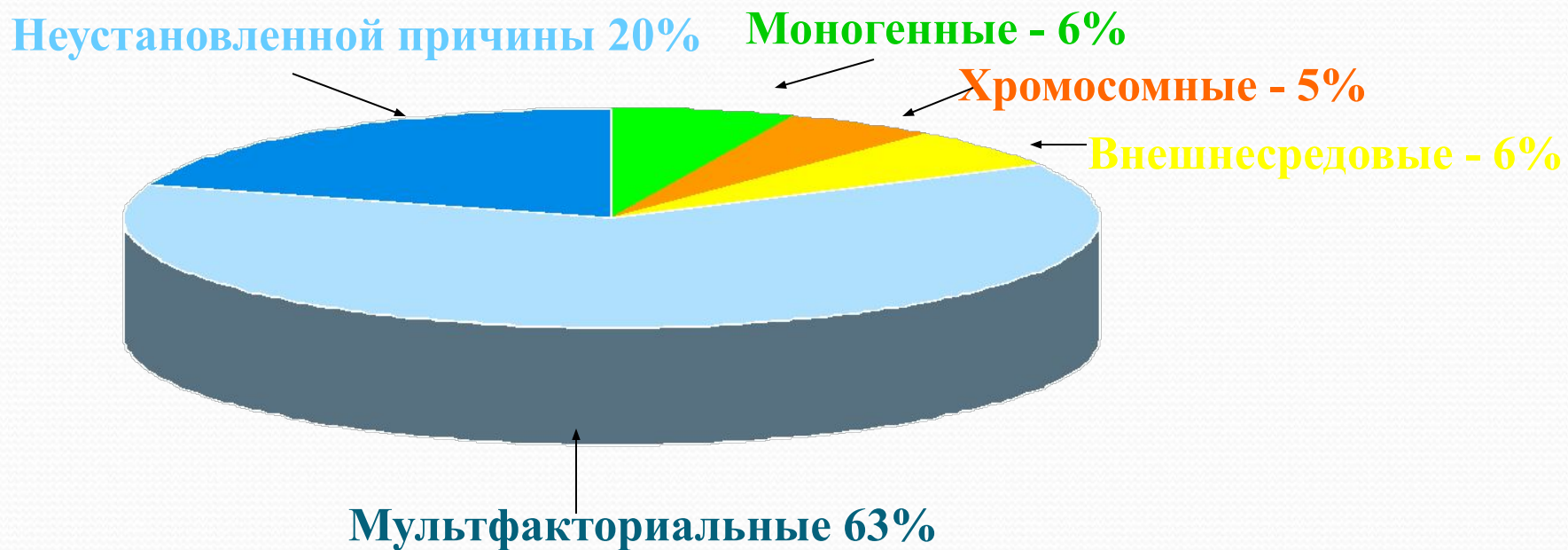
- Гипоксия
- Гипертермия
- Гипотермия
- Ионизирующие излучения
- Органические тератогены
- Неорганические тератогены
- Инфекции
- Лекарственные вещества

Стадии внутриутробного развития



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

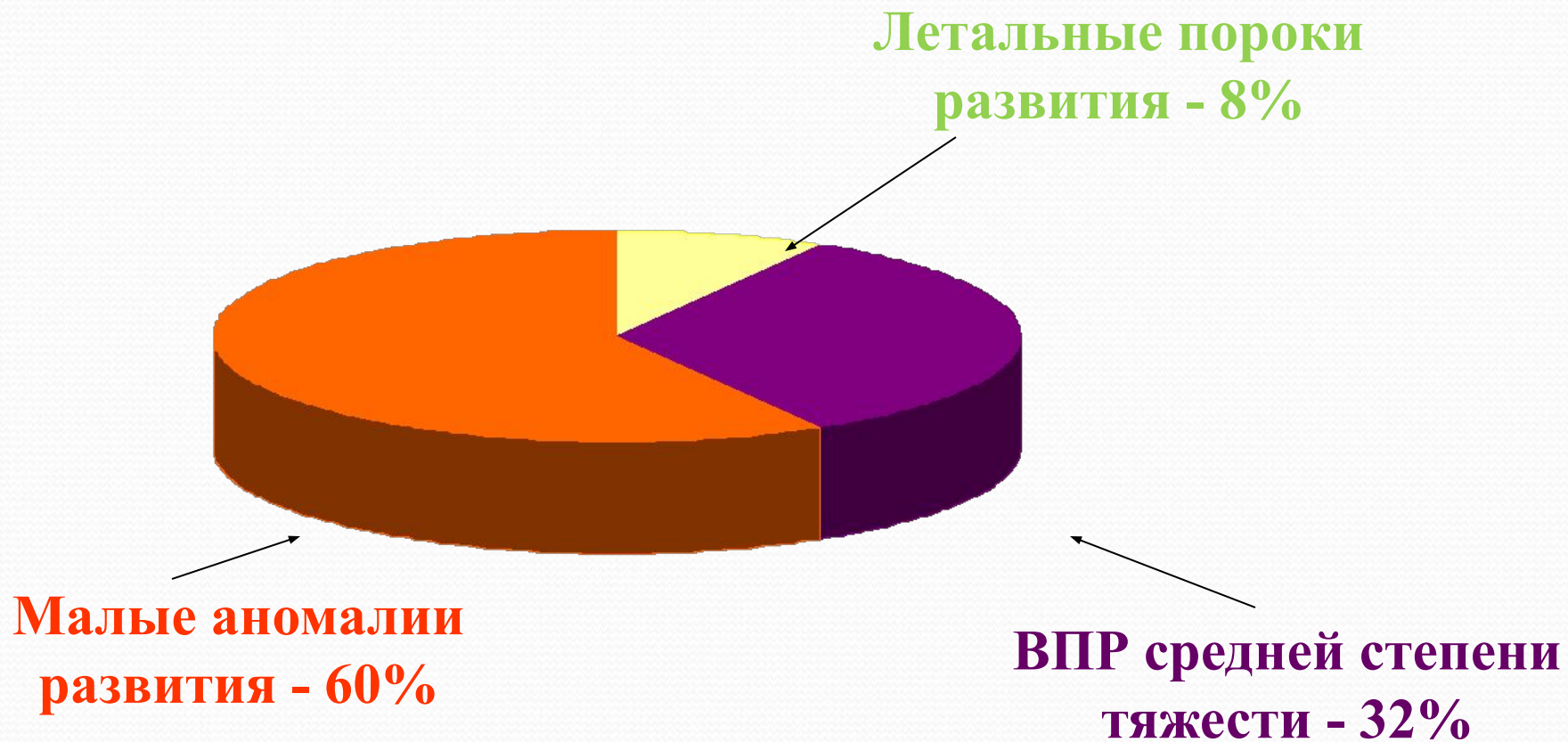
По распространенности в организме

**- изолированные
- системные
- множественные**

По сроку действия вредного фактора

**- гаметопатии, бластопатии
- эмбриопатии
- фетопатии**

Классификация ВПР по степени тяжести и прогнозу для жизнеспособности



Греэмориональный период

Этап развития	Время от зачатия
Первое деление дробления	30 часов
Перемещение в полость матки	4 дня
Имплантация	5-6 дней
Двуслойный диск	12 дней
Лайонизация (женские зародыши)	16 дней
Трехслойный диск и первичная полоска	19 дней

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

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

Ионизирующие излучения

**Ионизирующие
излучения
высоких энергий**

- рентгеновские лучи
- гамма-лучи
- естественная радиоактивность

**Электромагнитные
излучения
низких энергий**

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

Инфекции

- Эмбриотоксические или фетолитические дефекты вирусов 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

Онкогенные 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.**

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

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 возникает СЗРП и наблюдаются врожденные аномалии
- При ежедневном употреблении >60 мл этилового спирта, у плода развиваются СЗРП, врожденные аномалии, постнатальная задержка физического и умственного развития
- **Курение** во время беременности может сопровождаться увеличением частоты самопроизвольных абортс и дефектов нервной трубки, отслойки плаценты, преждевременных родов, гестозов.

Антимикробные средства

- Пенициллины, цефалоспорины, макролиды не опасны для плода
- Аминогликозиды — лучше избегать, они оказывают отонефротоксическое 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).

Антимикробные средства

- **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).

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%

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 врожденных пороков развития

- Сахарный диабет и другие эндокринные и метаболические заболевания.
- Повторные спонтанные аборт 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.)

Схема мероприятий периконцепционной профилактики ВПР

- **Генетик – 1-я встреча до наступления беременности, 2-я и 3-я встреча в период I и II триместра беременности.**
- **Анамнез**
- **Родословная**
- **Осмотр**
- **Цитогенетические и др. генетические исследования по показаниям**
- **Прогноз потомства**
- **Рекомендации по планированию беременности и профилактике ВПР у плода.**

- Периконцепционное лечение женщин:
- Мультивитамины с высоким содержанием фолиевой кислоты
- Диета в течение 2-3 мес. до зачатия и 2-3 мес. после наступления беременности
- Пренатальная диагностика ВПР и хромосомной патологии у плода
- УЗИ обследование
- Скрининг материнских сывороточных маркеров
- Инвазивные методы диагностики (по показаниям)

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.

Спасибо за внимание!

