

ТЕРАТОГЕННЫЕ ФАКТОРЫ, ТОКСИКОЛОГИЯ И ПОРОКИ РАЗВИТИЯ ПЛОДА

Доц. В. С. ЛУПОЯД, доц. Н. М. ПАСИЕШВИЛИ

КУЗ «Харьковский областной клинический перинатальный центр»

Представлены основные пороки внутриутробного развития плода. Рассмотрены вопросы тератогенеза, определены тератогенные факторы, приводящие к возникновению пороков развития, а также влияние лекарственных средств на плод.

Ключевые слова: токсикология, плод, тератогенез, пороки развития, лекарственные средства.

Тератогенез — это возникновение пороков развития плода при неблагоприятном влиянии условий внешней среды (тератогенные факторы) или в результате наследственных болезней. Эти причины в 15–20% от общего числа беременностей приводят к самопроизвольному выкидышу. Пороки развития имеют 3–5% новорожденных, еще у 15% детей они выявляются в возрасте 5–10 лет.

К тератогенным факторам относятся наркотики, лекарственные средства, химические вещества, радиация, тепло- и механические влияния, алкоголь, курение, инфекционные агенты и др. [1–3].

Выделяют следующие особенности влияния тератогенных факторов на организм матери и плода:

1. Действие тератогенных факторов носит дозозависимый характер, причем у разных людей дозозависимость тератогенного влияния может отличаться.

2. У различных биологических видов, а также у разных представителей одного и того же вида отличия тератогенного влияния связаны с особенностями метаболизма и способностью тератогенного фактора распространяться в организме матери и проникать через плаценту.

3. У каждого тератогенного фактора есть определенная пороговая доза, на 1–3 порядка ниже летальной.

4. В течение внутриутробного развития плода его чувствительность к различным тератогенным веществам может меняться.

Акушеры во внутриутробном развитии плода человека выделяют следующие периоды:

начальный период — с момента оплодотворения до имплантации бластоцисты — скопления клеток-бластомеров. Отличительной чертой начального периода являются огромные компенсаторно-приспособительные возможности развивающегося эмбриона, причем, если повреждается большое количество клеток, то зародыш погибает, а при повреждении отдельных бластомеров развивается без нарушений (работает принцип «все или ничего»);

второй — эмбриональный (18–60 сут после оплодотворения). Это период наибольшей чувст-

вительности зародыша к тератогенным факторам, когда формируется большинство грубых пороков развития. После 36 сут внутриутробного развития грубые пороки возникают редко (за исключением пороков мочеполовых органов и твердого неба);

третий — плодный, для которого не характерны пороки развития. В этот период под влиянием неблагоприятных факторов происходят торможение роста и гибель клеток плода, что приводит в дальнейшем к его недоразвитию или функциональной незрелости.

В тех случаях, когда инфекционный агент выступает как тератогенный фактор, пороговую дозу и дозозависимый характер его действия оценить не удается [4].

Считается, что более 60% самопроизвольных аборт в I триместре беременности обусловлены наследственными заболеваниями. Ведущую роль в этих случаях играют полигенные болезни (т. е. болезни с наследственной предрасположенностью: расщелина неба, косопласть, стеноз привратника, пороки развития сердца и центральной нервной системы (ЦНС)). Все эти пороки обусловлены совместным действием многих генов и неблагоприятных факторов внешней среды. Диагностировать наследственные болезни можно уже на ранних сроках внутриутробного развития плода, оценивая их генетический риск.

При оценке генетического риска учитывают пол больного и плода (например, при стенозе привратника у матери риск рождения больного сына составляет 20%, а при таком же заболевании у отца — всего 5%). Эта закономерность не распространяется на врожденные пороки ЦНС, поскольку даже при небольшой расщелине позвоночника есть вероятность рождения ребенка с анэнцефалией. Следует отметить, что с уменьшением степени родства наблюдается снижение генетического риска (например, риск расщелины губы у родственников I степени составляет 4,0%, а II степени — 0,7%). Пороки развития плода часто обусловлены браками между близкими родственниками.

Пороки развития ЦНС относятся к полигенным заболеваниям (эндогенные факторы включают

сахарный диабет, дефицит фолиевой кислоты, гипертерию), хотя могут встречаться и **при моногенных болезнях** (синдромы Меккеля — Грубера, Робертса, анеуплодия, триплодия) и **при транслокациях**, дающих несбалансированные гаметы, а также при синдромах Гольденхара и OEIS. К этим порокам относятся анэнцефалия, экзэнцефалия, энцефалоцеле, расщелины позвоночника, незаращения черепа и позвоночного канала. Все они формируются в результате незаращения нервной трубки, причем почти 80 % пороков ЦНС составляют гидроцефалия, нередко сочетающаяся с другими пороками.

Самым тяжелым пороком развития ЦНС является анэнцефалия (отсутствует передний, средний и задний мозг), при которой 75 % плодов погибают внутриутробно, а **родившиеся живыми, как правило, умирают** через несколько часов или суток. В 80 % случаев при неполном закрытии позвоночного канала образуется спинномозговая грыжа, при которой 10–20 % детей страдают умственной отсталостью вследствие других сопутствующих пороков ЦНС.

Следующий порок — гидроцефалия встречается с частотой 1:1000 родов и может быть вызвана целым рядом причин: синдромами Денди — Уокера, Арнольда — Киари, атрезией или стенозами отверстий Мажанди и Лушки, **избыточным образованием** спинномозговой жидкости, стенозом силвиева водопровода, сообщающейся гидроцефалией, другими пороками развития головного мозга. Генетический риск составляет 3–5 %, причем прогноз для ребенка зависит от распространенности порока в семье. Отметим, что тяжесть порока не влияет на прогноз для ребенка.

Для профилактики пороков развития плода за несколько месяцев до наступления беременности, да и во время беременности желательно принимать фолиевую кислоту, контролировать уровень глюкозы в крови у беременных женщин с сахарным диабетом 1-го типа. Тем беременным, кто нуждается в **противосудорожной терапии**, подбирают препарат, не оказывающий тератогенного влияния на плод.

Тактика ведения беременных с **диагностированным** пороком развития плода (гидроцефалией) заключается в **следующем: женщине по возможности** подробно объясняют характер порока, как будет протекать родовой процесс и чем он может закончиться, а также чего можно ожидать в послеродовом периоде; проводят профилактику и лечение нейроинфекции, отставания ребенка в развитии; обязательно назначают консультацию детского нейрохирурга, невропатолога, неонатолога; проводят родоразрешение путем операции кесарева сечения.

Если порок диагностируется до срока беременности, при котором плод является жизнеспособным, то в **таких случаях показано прерывание беременности**. Если плод рождается жизнеспособным, тогда по возможности проводят хирургическое

лечение порока и **гидроцефалии (включая шунтирование** спинномозговой жидкости).

Развитие и формирование сердечно-сосудистой системы человека приходится на 20–40-й день после оплодотворения, конечностей — на 24–46-й день, нервной системы — на 15–25-й день, поэтому тератогенный эффект от лекарств будет зависеть не только от дозы, но и от времени применения.

Врожденные пороки развития сердечно-сосудистой системы у детей встречаются в 0,5–1,0 % всех родов, и в **15 % случаев смерти новорожденных в возрасте до года обусловлены этими пороками**. Следует отметить, что они нередко сочетаются с другими пороками развития, причем у каждого четвертого ребенка имеются соответствующие грубые пороки развития (почти в 10 раз повышена их распространенность).

Причины, вызывающие образование пороков развития сердца, многочисленны и разнообразны: хромосомные аномалии (чаще всего трисомии), моногенные болезни с **аутосомно-доминантным** и рецессивным наследованием, сцепленным с X-хромосомой. Только 2 % пороков сердца связано с влиянием факторов внешней среды (краснуха, алкоголь и др.).

Заболевания матери (сахарный диабет, системная красная волчанка, фенилкетонурия, врожденные пороки сердца) также повышают риск развития врожденных пороков сердца у плода.

Почти в **90 % случаев пороки сердца обусловлены** несколькими факторами. При их выявлении у плода следует придерживаться такой тактики: беременной женщине подробно рассказывают о характере и особенностях порока, о возможных осложнениях как для плода, так и для нее самой во время беременности и родов, **о медикаментозной терапии** или хирургическом лечении порока. Обязательна консультация детского кардиолога, а если **тяжелый сердечный порок диагностируется** до достижения плодом жизнеспособности, то показано прерывание беременности.

Диафрагмальная грыжа образуется в результате дефекта диафрагмы, через который органы брюшной полости (печень, тонкий кишечник, желудок) могут перемещаться в грудную полость, что часто сочетается с многоводием. Выраженное смещение органов со сдавлением легких и развитием асфиксии после рождения является крайне неблагоприятным для новорожденного.

Врожденная косолапость развивается вследствие контрактур мышц и **смещения костей стопы**, амниотических перетяжек или недоразвития мышц и костей стопы (**распространенность варьирует** от 1 до 4 на 1000 родов). Причина заболевания выявляется в 25–40 % случаев: чаще всего это позвоночная расщелина, сдавление плода в **матке при маловодии или нервно-мышечные патологии**.

Расщелина губы и твердого неба встречается в 1 случае на 1000 родов, причем причину удается

установить в 15 % случаев: генетические факторы (хромосомные аномалии, в основном трисомии); заболевания матери (инсулинозависимый сахарный диабет); экзогенные факторы (метотрексат, алкоголь, фенитоин и т. д.); **сопутствующие пороки развития.**

Этот порок достаточно хорошо диагностируется при ультразвуковом исследовании (УЗИ). После постановки диагноза необходимо провести консультации смежных специалистов: детского хирурга, отоларинголога (возможно нарушение слуха) и неонатолога (по вопросам вскармливания).

Врожденный вывих бедра — довольно частый порок развития (4:1000 родов), причем при тазовом предлежании плода его риск возрастает в 10–15 раз.

Атрезия пищевода встречается в 1 случае на 3000 родов, бывает изолированной или может сочетаться с **трахеопищеводным свищом.** Эти дефекты часто наблюдаются при синдроме VATER (Vertebral defects — пороки развития позвоночника, Anal atresia — атрезия заднепроходного отверстия, Tracheoesophageal fistula — трахеопищеводный свищ, Radial dysplasia — дисплазия лучевой кости, Renal malformation — пороки развития почек) и синдроме VACTERL, включающем, кроме названных, Cardial defects (пороки сердца) и Limb anomalies (пороки развития конечностей).

Стеноз привратника наблюдается в 5 случаях на 1000 родов.

Атрезия двенадцатиперстной кишки часто сочетается с **синдромом Дауна, многоводием и** считается полигенной болезнью, хотя были описаны случаи наследования по аутосомно-рецессивному типу.

Врожденным аганглиозом толстой кишки (болезнью Гиршпрунга) мужчины страдают в 3–5 раз чаще, чем женщины, и генетический риск зависит от пораженного участка кишки.

Атрезия заднего прохода наблюдается при синдромах «кошачьего глаза», VATER и VACTERL, реже при трисомии по 18-й хромосоме, а генетический риск составляет 2–5 %.

Незаращение передней стенки живота представляет собой дефект брюшной стенки, прикрытый брюшиной или амниотической оболочкой. Располагается обычно справа от пупочного кольца и не захватывает пуповину, редко сочетается с другими пороками развития. Диагностируется с помощью УЗИ и определения уровня альфа-фетопротеина в сыворотке крови матери.

Грыжа пупочного канатика формируется вследствие того, что к 12-й неделе беременности петли кишечника не заходят в брюшную полость плода и дефект передней брюшной стенки прикрыт только брюшиной. Генетики отмечают, что в 25–30 % случаев этот порок сочетается с трисомией по 18-й хромосоме (**синдром Эдвардса**) или 21-й хромосоме (**синдром Дауна**), а также встречается при синдроме Беквита — Видемана и в 10 % случаев

диагностируется с врожденными пороками сердца. Для диагностики используются УЗИ, определение альфа-фетопротеина, амниоцентез, кордоцентез и исследование ворсин хориона.

Тератогенные факторы — химический, биологический, физический компоненты и **их сочетания** — должны отвечать следующим критериям: доказана связь между действием фактора и формированием порока развития;

эпидемиологические факторы подтверждают эту связь;

действие повреждающего фактора совпадает с критическими периодами развития эмбриона и плода;

характерные пороки развития формируются редко, если повреждающий фактор воздействует нечасто.

Ряд исследователей показали, что в течение беременности каждая женщина принимает в среднем 4–5 наименований лекарственных средств, некоторые курят и употребляют алкоголь. Кроме этого, беременные на работе и в быту нередко контактируют с разными вредными веществами и подвергаются влиянию различных тератогенных факторов [1].

В рекомендациях ВОЗ выделены категории лекарственных веществ в зависимости от их тератогенности.

1. Категория А — лекарственные средства, безвредные для плода на протяжении всей беременности (пример — хлорид калия).

2. Категория В — нет тератогенного влияния на плод в I триместре беременности (пример — инсулин).

3. Категория С — выявлено тератогенное действие препарата у **животных либо действие** препарата не изучено (пример — изониазид).

4. Категория D — действие лекарственных препаратов сопряжено с некоторым риском для плода, однако польза от их применения превосходит возможное побочное действие (пример — диазепам).

5. Категория X. **В связи с доказанным тератогенным действием** на плод препараты, входящие в эту группу, противопоказаны беременным и в период перед наступлением беременности. Риск, связанный с **приемом препаратов, значительно превышает** пользу от его применения (пример — изотретиноин).

В табл. 1, 2 приведены лекарственные средства, оказывающие тератогенное действие на плод во время беременности [5–7].

К маловероятным тератогенным факторам относятся также ингаляционные анестетики, диоксин, метронидазол, вакцина против краснухи, спермациды (фарматекс, эротекс) и др.

Угрозу для внутриутробного развития плода представляют инфекции: герпес (вирусы простого герпеса I и II типов), цитомегаловирус, краснуха, сифилис, инфекционная эритема (парвовирус), токсоплазмоз, инфекции, вызванные вирусом *Varicella zoster*.

Таблица 1

Последствия возможного тератогенного действия лекарственных средств на плод

Лекарственные средства	Последствия действия на плод
Тетрациклин	Дисколорация зубов, гипоплазия зубной эмали
Литий	Врожденные заболевания сердца, зоб, гипотония, цианоз
Диазепам	Гипотермия, гипотония, раздвоение и аномалии конечностей
Имипрамин	Нарушения со стороны органов дыхания, дефекты конечностей, тахикардия, задержка мочи, неонатальный дистресс-синдром
Нортриптилин	Неонатальный дистресс-синдром, задержка мочи, тремор, цианоз
Аспирин	Неонатальное кровотечение, внутричерепное кровоизлияние у недоношенных, стойкая гипертензия легочной артерии
Индометацин	Гипертензия легочных артерий, нарушение сердечно-легочной адаптации, смерть плода
Варфарин	Эмбриопатия, задержка развития, атрофия зрительного нерва, судороги, кровотечение, приводящее к летальному исходу
Фенобарбитал	Ухудшение слуха, угнетение ЦНС, анемия, тремор, гипертензия, синдром отмены
Фенитоин	Аномалии конечностей, черепно-лицевого отдела, задержка умственного развития, врожденные заболевания сердца, кровотечения
Вальпроат натрия	Расщелина позвоночника
Хлоротиазид	Холестаз, панкреатит
Резерпин	Ототоксичность
Этосуксимид	Монголоидная внешность, короткая шея, лишний сосок, задержка развития, дермоидная фистула
Азатиопирин	Стеноз легких, полидактилия, лицевой дисморфогенез
Бусульфан	Задержка внутриутробного и послеродового развития, помутнение роговицы
Хлорамбуцил	Нарушение функции почек
5-фторурацил	Спонтанные аборт, дефекты лицевого отдела черепа
Колхицин	Спонтанные аборт, трисомия 21-й хромосомы
Меркаптопурин	Спонтанные аборт, дефекты лицевого отдела черепа
Метотрексат	Отсутствие лобной кости, сращение костей черепа, спонтанные аборт, задержка послеродового развития
Винкристин	Маленький плод
Метимизол	Зоб, изъязвление среднего отдела волосистой части головы
Хлорпропамид	Множественные пороки развития, гипогликемия
Хлордиазепоксид	Депрессия, полусознательное состояние, синдром отмены, гипервозбудимость
Мепробамат	Врожденные пороки сердца и диафрагмы
Витамин А в дозах свыше 10 000 МЕ в сут	Дефекты сердечно-сосудистой системы, ушных раковин
Эстрогены	Врожденные дефекты сердца, феминизация мужского плода, аномалии сосудов
Прогестины	Маскулинизация женского плода, увеличение клитора, пояснично-крестцовые сращения
Триметадон	Характерное лицо (V-образные брови и низко посаженные глаза), аномалии сердца, глаз, задержка психического развития
Хинин	Ототоксичность, врожденная глаукома, аномалии мочеполовой системы, смерть плода

**Лекарственные средства, абсолютно противопоказанные
во время беременности**

Лекарственные средства	Действие на плод
Аминоптерин	Множественные аномалии, постнатальная задержка развития плода, аномалии лицевого отдела черепа, смерть плода
Андрогены	Вирилизация, укорочение конечностей, аномалии трахеи, пищевода, дефекты сердечно-сосудистой системы
Диэтилстильбестрол	Аденокарцинома влагалища, дефекты шейки матки, пениса, гипотрофия яичек
Стрептомицин	Глухота
Дисульфирам	Спонтанные аборт, расщепление конечностей, косолапость
Эрготамин	Спонтанные аборт
Галотан	Спонтанные аборт
Йод-131	Кретинизм, гипотиреоз
Метилтестостерон	Маскулинизация женского плода
Талидомид	Дефекты конечностей, аномалии сердца, почек, ЖКТ
Ретиноиды (изотретиноин, роаккутан, этретинат, тигазон, оцитретин)	Аномалии конечностей, лицевого отдела черепа, сердца и ЦНС, мочеполовой системы, недоразвитие ушных раковин

Физическим тератогенным фактором является ионизирующее излучение: лучевая терапия, радиоактивные осадки.

Воздействие химических веществ, метаболические нарушения и вредные привычки у беременной могут повлечь за собой аномалии развития плода (алкоголизм, курение, наркомания (кокаинизм), эндемический зоб, дефицит фолиевой кислоты, длительная гипертермия, фенилкетонурия, андрогенсекретирующие опухоли, декомпенсированный

сахарный диабет, производные хлордифенила, ртуть).

Во всех случаях выявления пороков внутриутробного развития у плода для решения вопроса о ведении беременности, родов и возможного лечения новорожденного (в том числе и хирургического) на консультативный осмотр приглашают детского хирурга, детского невропатолога, генетика, неонатолога, педиатра и анестезиолога.

Список литературы

1. *Friedman J. M.* Teratogenic Effects of Drugs: a resource for clinicians (TERIS) / **J. M. Friedman, J. E. Polifka.**— Baltimore, MD: John Hopkins University Press, 1994.— 703 p.
2. *Schardein J. L.* Chemically Induced Birth Defects / **J. L. Schardein.**— 2nd ed.— N. Y.: Marcel Decker, 1993.— 508 p.
3. *Shepard T. H.* Catalog of Teratogenic Agents / **T. H. Shepard.**— 7th ed.— Baltimore, MD: Johns Hopkins University Press, 1992.— 568 p.
4. *Кертис Г.* Беременность. Неделя за неделей: пер. с англ. / **Г. Кертис.**— СПб.: Весь, 2000.— 376 с.
5. Безопасность лекарств. Экспресс-информация. Бюллетень № 10, 1996.— Международный фонд по эффективному и безопасному лекарствам; Министерство здравоохранения РФ; Российский университет Дружбы Народов.
6. *Кукес В. Г.* Клиническая фармакология / **В. Г. Кукес.**— 3-е изд., перераб. и доп.— М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.— 944 с.
7. *McElhatton P. R.* Данные службы тератогенной информации / **P. R. McElhatton, J. M. Jullivan, G. N. Volans** // Репродуктивная токсикология.— 1997.— № 11.— Р. 85–94.

ТЕРАТОГЕННІ ФАКТОРИ, ТОКСИКОЛОГІЯ І ВАДИ РОЗВИТКУ ПЛОДА

В. С. ЛУПОЯД, Н. М. ПАСІЄШВІЛІ

Подано основні вади внутрішньоутробного розвитку плода. Розглянуто питання тератогенезу, визначено тератогенні фактори, що призводять до виникнення вад розвитку, а також вплив лікарських засобів на плід.

Ключові слова: токсикологія, плід, тератогенез, вади розвитку, лікарські засоби.

TERATOGENIC FACTORS, TOXICOLOGY AND FETAL MALFORMATION

V. S. LUPOYAD, N. M. PASIESHVILI

The major malformations of the fetus are presented. The questions of teratogenesis, teratogenic factors leading to appearance of malformations as well as influence of drugs on the fetus are discussed.

Key words: toxicology, fetus, teratogenesis, malformations, medications.

Поступила 03.01.2014