

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Сибирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Т.С. Кривоногова, Г.А. Михеенко, Е.В. Михалев,
Т.В. Белоусова, В.А. Желев

**ВЛИЯНИЕ ВРЕДНЫХ И ЛЕКАРСТВЕННЫХ
СРЕДСТВ НА ПЛОД**

Учебное пособие

Под редакцией Т.С. Кривоноговой

Томск
Издательство СибГМУ
2018

УДК 616-053.13-06:613.63:615.2.015.4] (075.8)

ББК 57.161.10я73+52.812я73

В 586

Влияние вредных и лекарственных средств на плод /
В 586 Т.С. Кривоногова, Г.А. Михеенко, Е.В. Михалев,
Т.В. Белоусова, В.А. Желев; под ред. Т.С. Кривоноговой.
– Томск: Издательство СибГМУ, 2018. – 59 с.

Учебное пособие отражает современные тенденции в области перинатологии и посвящено актуальной проблеме акушерства, неонатологии. Пособие содержит информацию о "критических периодах" эмбриогенеза, влиянии вредных и лекарственных средств на плод, и клинико-фармакологическое обоснование выбора витаминов при беременности.

Данное учебное пособие предназначено для обучающихся по основным образовательным программам высшего образования – подготовки кадров высшей квалификации по программам ординатуры по специальностям «Педиатрия» и «Акушерство».

УДК 616-053.13-06:613.63:615.2.015.4] (075.8)

ББК 57.161.10я73+52.812я73

Рецензент:

Самойлова Ю. Г. – зав. кафедрой пропедевтики детских болезней с курсами поликлинической педиатрии и инфекционных болезней детского возраста ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России.

Утверждено и рекомендовано к печати в качестве учебного пособия учебно-методической комиссией факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов СибГМУ Минздрава России (протокол № 2 от 13 апреля 2017 г).

© Издательство СибГМУ, 2018

© Т.С. Кривоногова, Г.А. Михеенко, Е.В. Михалев, Т.В. Белоусова, В.А. Желев, 2018

ВВЕДЕНИЕ

Система «мать–плод» во время беременности подвергается непрерывному воздействию разнообразных факторов окружающей среды. Под влиянием этих факторов изменяется течение физиологических взаимоотношений между материнским организмом и плодом, в результате чего в ряде случаев возникают различные формы патологии. Среди многочисленных факторов внешней среды, которые способны вызывать различные формы патологических реакций в организме матери и плода, наибольшее практическое значение имеют разнообразные химические агенты, ионизирующая радиация и лекарственные препараты. Большое влияние на организм матери и плода оказывают также курение и алкоголь.

В настоящее время в промышленном производстве занято более 50% женщин. Относительно высок процент женщин, работающих на таких современных предприятиях, как заводы по производству синтетического каучука, синтетических волокон, пластмасс в химико-фармацевтической промышленности. Существующее трудовое законодательство предусматривает ограничение использования женского труда на особо вредных предприятиях, а беременных работниц временно переводят в другие, менее вредные цеха. Однако эти мероприятия полностью не исключают возможности отрицательного влияния на организм матери и плода токсичных химических агентов промышленного производства. Изучение отрицательного влияния агентов химического производства на организм матери и плода осуществляют как в клинических условиях, так и в эксперименте, хотя далеко не всегда результаты эксперимента можно безоговорочно экстраполировать на человека и наоборот.

Всё это делает проблему химической токсикологии в акушерстве весьма сложной и противоречивой. Разнообразные химические агенты могут оказывать повреждающее действие на организм плода как косвенно, вызывая изменения в организме матери, так и непосредственно, проникая через плаценту. Среди нескольких сотен таких химических соединений выявлены вещества, обладающие выраженной эмбриотоксичностью: свинец, ртуть, фосфор, бензол, оксиды углерода, никотин. Во время беременности воздействие этих факторов оказывают существенное влияние на развитие эмбриона, а в последующем и плода.

При этом следует учитывать влияние вредных факторов на здоровье матери и во время формирования гамет, и накануне зачатия. Повреждающие факторы во время периода эмбриогенеза наиболее опасны и могут вызвать гибель, пороки развития или болезнь плода. Факторы, которые не вызывают патологических изменений у плода, могут способствовать невынашиванию беременности, что в конечном итоге приводит к осложнениям у новорожденного ребенка.

Глава 1

«КРИТИЧЕСКИЕ ПЕРИОДЫ» ЭМБРИОГЕНЕЗА

Перинатальная медицина является основой улучшения здоровья будущих поколений. Конец XX века ознаменовался переходом от стремления снизить перинатальную смертность к первостепенной цели: улучшить здоровье плода и новорожденного, реально снизить перинатальную заболеваемость. Задача по снижению перинатальной смертности достаточно успешно выполняется и в наступившем XXI столетии. Так, если в 2001 году показатель перинатальной смертности в Российской Федерации был равен 12,8‰, то в 2014 году – 8,81‰. Перинатальная летальность по Томской области в 2016 году составила 5,6‰.

Однако на фоне сниженной перинатальной смертности отмечается увеличение перинатальной заболеваемости, составляющей 450–600‰, а при некоторых акушерских осложнениях (невынашивание беременности, преэклампсия) доходящей до 700–800‰ и даже до 1000‰. Недостаточная эффективность антенатальной медикаментозной терапии, проводимой во II и III триместрах беременности, объясняется тем, что внутриутробное неблагополучие начинается в ранние сроки беременности с повреждения экстраэмбриональных структур, опережающих в своем развитии зародыш и эмбрион, что впоследствии приводит к неполноценному строению и неправильной функциональной активности фетоплацентарной системы в целом. Познание закономерности формирования эмбриофетальной системы открывает возможности коррекции нарушений внутриутробного развития в ранние сроки гестации.

Реакция эмбриона и плода человека на действие разнообразных повреждающих факторов внешних воздействий (гипоксия, перегревание и переохлаждение, ионизирующая радиация, химические агенты, лекарственные вещества и др.) в значительной степени определяется **стадией** внутриутробного развития в момент воздействия и, в меньшей степени, **характером** действующего фактора.

Общепризнанное деление внутриутробного развития на эмбриональный и плодовой периоды, к сожалению, не дает четкого представления о механизме формирования ответных реакций зародыша на повреждающий фактор.

Анализ нарушений эмбрионального развития в первую очередь необходимо начинать, исходя из особенностей стадий эмбриогенеза в момент действия повреждающего фактора внешней среды, для понимания типичных ответных реакций эмбриона и плода на воздействие патогенных факторов внешней среды полезно использовать разделение внутриутробного развития на стадии. Согласно классификации, *внутриутробный период включает стадию* предимплантационного развития (до 11-го дня после оплодотворения), стадию имплантации, органогенеза и плацентации (с момента имплантации до полных 12–14 недель гестации) и плодный период. Каждому из этих этапов присущи свои общие и специфические черты в характере ответных реакций эмбриона и плода на патогенное воздействие.

Стадия **предимплантационного развития** начинается с момента оплодотворения яйцеклетки и продолжается вплоть до внедрения бластоцисты в децидуальную оболочку матки, nidация плодного яйца происходит в среднем на 7–8-й день после оплодотворения. На 5–6-й день происходит процесс имплантации.

Одним из наиболее характерных признаков *стадии* предимплантационного развития является отсутствие морфологической связи между эмбрионом и органами репродуктивной системы женщины. На протяжении 9–11 дней после оплодотворения отмечается резкое повышение потребления зародышем кислорода (переход от пентозомонофосфатного цикла к циклу трикарбоновых кислот) и *отсутствие дифференцировки полипотентных клеток (сохранена их высокая способность к регенерации)*. В результате этого гипоксия в ранний период эмбриогенеза часто сопровождается гибелью зародыша (развивается эмбриотоксический эффект), но при сохраненной жизнеспособности зародыша последующее развитие плода не нарушается.

Эта закономерность известна под названием закона «всё или ничего». Однако этот закон не имеет универсального характера. Повреждения, нанесенные зародышу в предимплантационный период развития, проявляются позже, во время имплантации и последующих стадий внутриутробного развития.

Характерной чертой стадии предимплантационного развития является отсутствие возникновения уродств эмбриона даже под воздействием факторов внешней среды, обладающих выраженными тератогенными свойствами. В конце предимплантационного периода развития может наблюдаться кратковременный подъем чувствительности зародыша к действию патогенных факторов внешней среды вследствие наступления первого критического периода развития.

Критические периоды являются узловыми точками развития, когда создаются необходимые условия для осуществления одного из основных этапов развития зародыша в целом, а также его отдельных зачатков органов и даже клеток. Во время критических периодов плод и зародыш наиболее чувствительны к кислородному голоданию и наименее способны к регенерации.

Наступление первого критического периода в конце стадии предимплантационного развития вызывает высокую гибель эмбрионов человека в первые недели беременности.

Патогенные воздействия имеют самый разнообразный характер: переохлаждение, перегревание, гипоксия, ионизирующая радиация, лекарственные препараты, возбудители инфекции и др. Конечный результат этих воздействий на стадии предимплантационного развития не зависит от специфических свойств самого агента, т.е. носит универсальный характер. Характерной чертой стадии предимплантационного развития является отсутствие возникновения уродств эмбриона даже под воздействием факторов внешней среды, обладающих выраженными тератогенными свойствами.

Среди причин, определяющих первый критический период развития, ведущая роль принадлежит неполноценности последующей имплантации зародыша или даже невозможности ее осуществления. Следует учитывать, что для некоторых лекарственных препаратов, обладающих выраженными эмбриотоксическими свойствами, внутри критических периодов развития существуют свои специфические периоды, когда повреждающее действие препарата выражено в максимальной степени. В этом отношении лекарственные вещества несколько отличаются от действия других повреждающих факторов.

После завершения имплантации в развитии эмбриона начинается очень ответственная стадия **органогенеза и плацентации**, которая у человека в основном завершается к 3–4-му месяцу внутриутробной жизни. В этом периоде наиболее чувствительной фазой развития являются первые 3–6 недель онтогенеза (второй критический период развития). На протяжении стадии органогенеза и плацентации в результате патогенного действия факторов внешней среды у эмбриона и плода в первую очередь поражаются те органы и системы, которые находятся в это время в процессе дифференцировки и повышенного обмена веществ. У различных закладок органов зародыша критические периоды не совпадают по времени друг с другом.

Под воздействием повреждающих агентов, действующих в стадию органогенеза и плацентации, нарушается не только развитие зародыша, но и васкуляризация хориона, что имеет решающее значение для последующих этапов внутриутробного развития. Недостаточная васкуляризация хориона лежит в основе первичной плацентарной недостаточности, выражением которой являются невынашивание беременности, неразвивающаяся беременность, привычные и спонтанные аборты.

Необходимо отметить, что на стадии органогенеза и плацентации зародышевые оболочки (хорион) значительно позже включаются в патологический процесс, чем сам эмбрион, поскольку развитие экстраэмбриональных структур в первом триместре беременности опережает развитие самого эмбриона, и могут быть по сравнению с ним более устойчивыми к кислородному голоданию. Под влиянием повреждающих факторов в зародыше первоначально происходят торможение и остановка развития, затем беспорядочная пролиферация одних и дистрофия других зачатков органов и тканей. В связи с этим наблюдается дезинтеграция зародыша, его превращение в бесформенное скопление клеток. Эти наблюдения свидетельствуют о том, что и на стадии органогенеза и плацентации у зародыша отсутствуют специфические реакции на действие патогенных факторов. Эти реакции появляются позднее, в процессе дальнейшего внутриутробного развития.

На ранних стадиях эмбриогенеза у плода в ответ на внедрение возбудителей инфекции возникают только неспецифические реакции, выражающиеся в нарушениях кровообращения, дистрофических и некробиотических процессах. Неспецифические реакции на внедрение инфекции приобретают известную специфичность лишь в конце внутриутробной жизни.

На ранних этапах онтогенеза у плода отсутствуют защитные реакции со стороны нервной и сердечно-сосудистой систем, не сформирован плацентарный барьер. Это не позволяет эмбриону противостоять действию патогенного фактора.

Следовательно, повышенная чувствительность плода на ранних стадиях онтогенеза к действию повреждающих агентов объясняется его функциональной незрелостью, сниженной реактивностью и недостаточно развитыми механизмами адаптации к постоянно меняющимся условиям среды.

Как уже было отмечено, для действия повреждающих факторов внешней среды на стадии органогенеза и плацентации характерны как аномалии развития плода (тератогенный эффект), так и высокая частота внутриутробной гибели. Гибель эмбриона в первом триместре беременности редко обусловлена грубыми аномалиями развития и в основном зависит от изменений в материнском организме или от массивного поражения всей фетоплацентарной системы. В противоположность этому пороки развития эмбриона почти всегда зависят от прямого действия патогенного агента на эмбриональные органы и ткани. Для понимания генеза формирования того или иного уродства плода предложен термин «терминационный тератогенный период» – время, в течение которого повреждающие факторы вызывают конкретный порок развития. Действие тератогенного фактора может привести к пороку развития в период формирования определенного органа, поэтому терминационный период конкретного органа или ткани имеет определенные временные границы. Так, порок развития нервной трубки (например, *spina bifida* или анэнцефалия) под влиянием тератогенов может возникнуть до 22–28-го дня после оплодотворения, т.е. до момента закрытия нервной трубки. Действие патогенного фактора в более поздние сроки беременности не приводит к этой аномалии. Наиболее значимыми для формирования грубых пороков развития считаются 3–6-я недели после оплодотворения, характеризующиеся наиболее активной дифференцировкой жизненно важных органов (рис. 1).

Восприимчивость к действию тератогенных агентов можно разделить на несколько периодов:

1. Период резистентности – ранее представленный феномен «всё или ничего», длящийся до 11-го дня после оплодотворения.

2. Период максимальной чувствительности – период совпадает с 11–56-м днями после оплодотворения.

3. Период снижения чувствительности – период совпадает с плодовым периодом, когда все органы плода уже сформированы и в дальнейшем происходит их рост и тканевая дифференцировка.

Тип и выраженность порока развития обуславливают также способ и продолжительность воздействия тератогенного фактора. Частота возникновения и тяжесть аномалий развития возрастают с увеличением дозы воздействующего фактора. Например, при внутривенном введении лекарственного вещества, имеющего тератогенное вли-

яние, опасность формирования уродств выше, чем при его пероральном приеме.

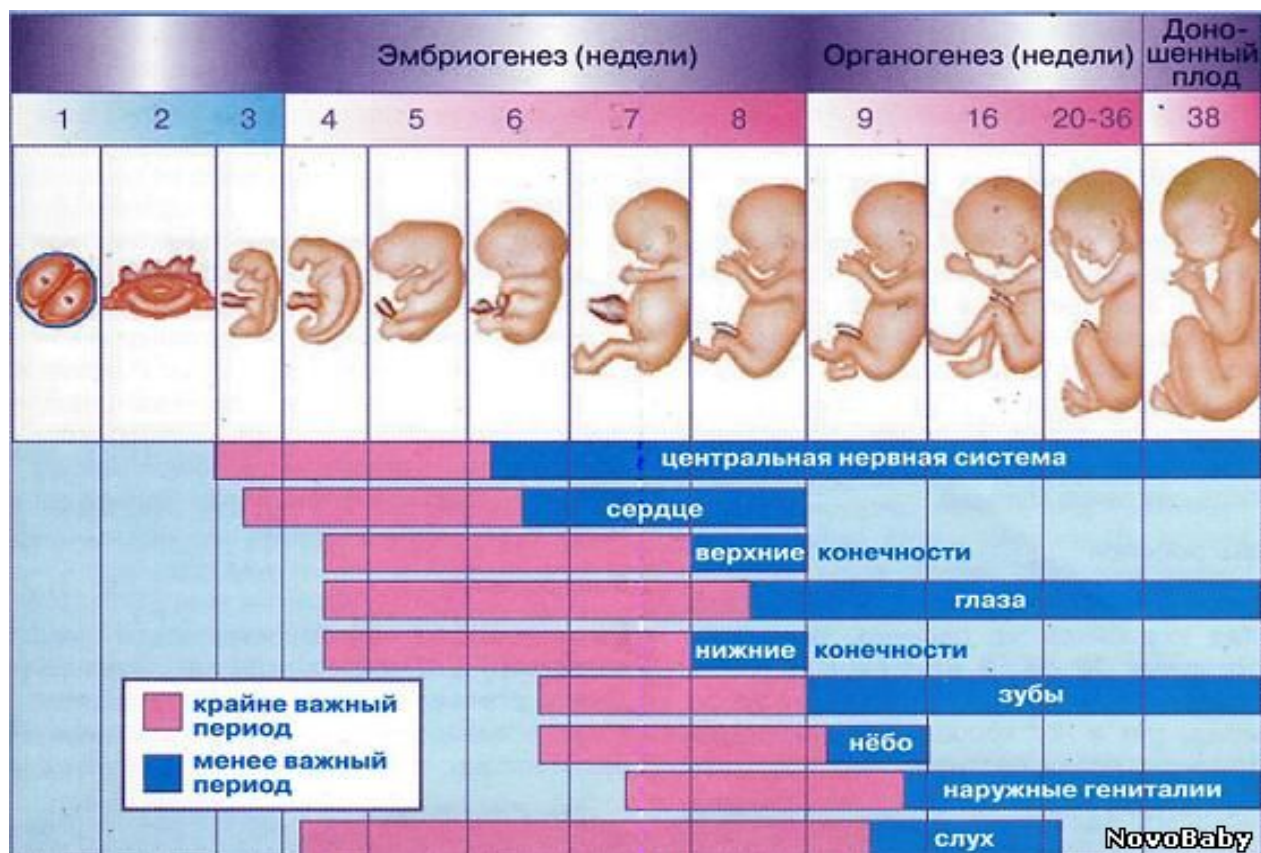


Рис. 1. Сроки беременности, наиболее опасные для формирования пороков развития у человека

Таким образом, тератогенность вещества или фактора определяют следующие критерии:

1. Время воздействия (короткий или однократный прием лекарственного препарата менее опасен в отношении формирования аномалий развития, чем длительное курсовое лечение).

2. Способность вызывать отдаленные последствия (характерный пример – способность диэтилстильбэстрола, принимаемого матерями в первом триместре беременности, вызывать аденокарциному влагалища и шейки матки у их дочерей в пубертатном периоде).

3. Способность вещества проникать через плацентарный барьер (вещества с большой молекулярной массой не проникают через плаценту и не оказывают негативного влияния на плод и эмбрион).

После завершения процессов органогенеза и плацентации начинается **плодный (фетальный) период развития**, который продолжается до 40-й недели беременности. После 56 дней гестации терато-

генный эффект может проявляться задержкой роста органа или уменьшением его размеров (гипоплазия). В большей степени этот период характеризуется развитием функциональных нарушений. Исключение составляют 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-я неделя внутриутробного развития).

Во второй половине внутриутробного развития у плода могут возникать некоторые симптомы, которые имеют общие черты с соответствующими проявлениями, присущими взрослому организму. Так, при облучении животных во второй половине беременности у плодов возникает типичная гематологическая картина лучевой болезни. В поздние стадии беременности у плода могут развиваться слабо выраженные специфические реакции на такие виды инфекций, как краснуха, сифилис, туберкулез и др.

Снижение чувствительности плода к повреждающим факторам во второй половине беременности, особенно в конце внутриутробной жизни, обусловлено созреванием и становлением важнейших органов и систем (нервной, сердечно-сосудистой, кроветворной и др.). По мере развития плода происходит становление и развитие функций, определяющих возникновение важнейших функций адаптации к условиям его существования. В результате этого зрелый плод приобретает способность дифференцированно реагировать на действие факторов внешней среды, в том числе и на воздействие патогенных агентов. Эти реакции носят приспособительный характер и обеспечивают создание оптимальных условий для развития плода, но в условиях патологии зачастую эти реакции оказываются недостаточными: наблюдается срыв адаптации и возникновение патологического состояния, которое чаще всего проявляется симптомами внутриутробной гипоксии.

В большей степени, чем в организме плода, приспособительные реакции, так необходимые для вынашивания беременности, возникают в плаценте. Плацента обладает достаточно высоким компенсаторным запасом – около 25–27%, который позволяет обеспечивать сохранную жизнеспособность плода при начальных стадиях плацентарной недостаточности.

Плодово-плацентарная система обладает рядом мощных компенсаторных механизмов, обеспечивающих поддержание газообмена у плода в условиях пониженного снабжения кислородом:

- преобладание анаэробных процессов метаболизма;
- большие минутный объем сердца и скорость кровотока плода;
- наличие фетального гемоглобина и полицитемии;
- повышенная способность утилизации кислорода.

Изменения в материнском организме, связанные с гестационным процессом, могут оказывать многостороннее воздействие на метаболизм химических агентов, попавших в него из окружающей среды. К их числу относятся изменение стероидогенеза во время беременности («гормональная буря»), а также снижение выделительной функции почек и дезинтоксикационной функции печени. Это замедляет метаболизм и выведение химических веществ из организма беременной.

Многочисленные факторы внешней среды, оказывающие повреждающее действие на развитие эмбриона и плода (химические агенты, возбудители инфекции и пр.), могут проявить свой патогенный эффект путем проникновения через плаценту или в результате изменения её нормальной проницаемости.

Особенно большое практическое значение приобретают вопросы реактивности плода при назначении беременной различных фармакологических препаратов. В период фетогенеза реакции плода на фармакологическое воздействие определяются степенью зрелости тех органов и систем, на которые преимущественно действует тот или иной повреждающий фактор внешней среды, особенно лекарственные препараты.

В настоящее время до 86% женщин принимают лекарства во время беременности, 25% делают это в течение продолжительного периода времени. В среднем одновременно беременная женщина принимает 2–3 лекарственных препарата, а иногда при тяжелой патологии – до 15 препаратов одновременно. Безопасность (или потенциальная опасность) приема беременными женщинами лекарственных средств определяется способностью последних влиять на внутриутробное развитие ребенка.

Большое значение в формировании ответных реакций плода на действие фармакологических агентов принадлежит специфическим рецепторам, которые начинают формироваться уже на ранних стадиях эмбриогенеза, обычно после окончания процессов органогенеза. Интенсивность взаимодействия лекарственного вещества с рецепто-

ром возрастает по мере роста и развития плода. Это позволило ввести понятие «лекарственный рецептор», которое в большей степени объединяет функциональные, нежели морфологические составляющие. Высокая специфичность рецепторов, по-видимому, обусловлена особыми свойствами клеточных мембран эмбриональных клеток. Реакция плода на введение матери фармакологических препаратов во многом определяется незрелостью его органов и систем, участвующих в процессах метаболизма, инактивации и выведения лекарственных веществ. Процессы метаболизма лекарственных препаратов в печени плода начинаются к 14–25-й неделе беременности. Но даже к моменту родов в организме плода не могут полностью инактивироваться многие лекарства (барбитураты, сульфаниламиды, антибиотики и др.).

Пути проникновения лекарственных веществ к плоду:

- основной – трансплацентарный;
- менее значимый – параплацентарный (при заглатывании плодом околоплодных вод, содержащих лекарственные препараты).

Недостаточную дезинтоксикационную функцию печени плода частично замещает плацента. Следовательно, метаболизм лекарственных веществ осуществляется фетоплацентарным комплексом, представляющим собой единую функциональную систему.

В период фетогенеза многие органы обладают способностью давать адекватные ответные реакции на введение фармакологических агентов. Например, щитовидная железа плода начинает реагировать на введение тиреостатических гормонов начиная с 4-го месяца внутриутробного периода. Длительное введение в конце беременности глюкокортикоидов может сопровождаться гипофункцией коры надпочечников вследствие снижения продукции фетального АКТГ и т. д.

Доказана повышенная чувствительность организма плода в последнем триместре беременности к введению непрямых антикоагулянтов, резерпина и некоторых других препаратов.

Таким образом, в ранние периоды онтогенеза у эмбриона почти полностью отсутствуют механизмы адаптации и специфические реакции в ответ на действие патогенных агентов. Только по мере созревания важнейших органов и систем плода и становления функций плаценты возникают морфологические и функциональные предпосылки для формирования ответных реакций, характерных для организма новорожденного ребенка.

Глава 2

ЗНАЧЕНИЕ ПЛАЦЕНТАРНОГО БАРЬЕРА В НАРУШЕНИЯХ РАЗВИТИЯ ЭМБРИОНА И ПЛОДА ПОД ДЕЙСТВИЕМ ФАКТОРОВ ВНЕШНЕЙ СРЕДЫ

Изучение чрезвычайно сложной проблемы нарушений развития плода под влиянием различных патогенных факторов внешней среды связано с решением следующих задач: исследование воздействия повреждающего агента на материнский организм; анализ 'возможности трансплацентарного перехода повреждающего фактора или токсических продуктов, возникших в материнском организме под влиянием того или иного изменения внешней среды; изучение особенностей специфического и неспецифического действия повреждающего фактора в организме плода.

Наибольшее значение разрешение этих вопросов приобретает при 'исследовании действия химических веществ, особенно фармакологических препаратов, на развитие эмбриона и плода. Определяющим фактором перехода лекарственных веществ к плоду (и возможности влияния на него) является способность разных групп ксенобиотиков преодолевать плацентарный барьер.

Под понятием «плацентарный барьер» обычно имеют в виду расстояние между внутренней поверхностью капилляра плода и наружной поверхностью цитоплазматической мембраны синцития ворсины. Морфологическим субстратом плацентарного барьера являются эпителиальный покров ворсин и эндотелий плодовых капилляров (рис. 2).

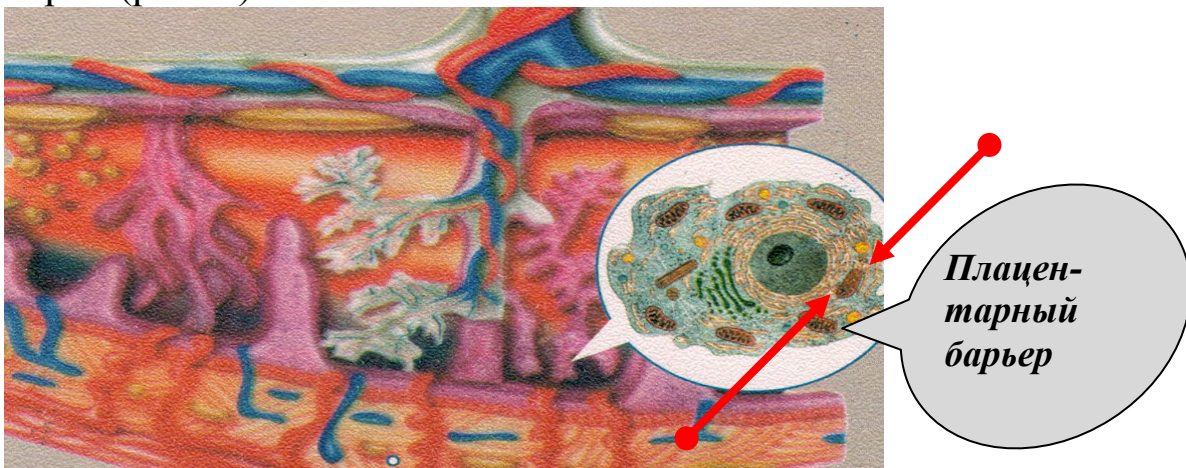


Рис. 2. Плацентарный барьер

Плацента человека относится к гемохориальному типу. Такое строение плаценты обеспечивает создание самого тесного контакта между кровью матери и плода.

Гемохориальную плаценту следует считать самым совершенным типом плацентации, возникшим в процессе эволюции.

Синцитий и цитотрофобласт обладают высокой активностью в отношении резорбции, ферментативного расщепления и синтеза многих сложных соединений, попадающих в кровоток материнского организма. Проницаемость плаценты и барьерные функции эпителиального покрова ворсин обусловлены функциональной активностью ядер, митохондрий, лизосом и других ультраструктур этого органа. Наибольшей активностью обладают клеточные элементы синцития. Клетки цитотрофобласта не образуют сплошного слоя даже в начале беременности, вследствие чего в ряде участков синцитий непосредственно соприкасается с базальной мембраной. Это создает условия для проникновения химических веществ и возбудителей инфекций от матери к плоду, минуя цитотрофобласт.

Обменная поверхность плаценты при доношенной беременности составляет около 12–14 м², но резорбционная поверхность плаценты многократно превышает эту величину.

Обладая ограниченной проницаемостью, плацента способна защитить организм плода от неблагоприятного действия многих токсических продуктов, попавших в организм матери.

Факторы, от которых зависит проникновение веществ через плаценту:

- суммарная поверхность плацентарной мембраны и структуры плаценты;
- интенсивность фетоплацентарного кровотока;
- срок беременности;
- физико-химические свойства вещества (молекулярная масса, способность препарата к ионизации и растворению в липидах, связь с белками крови).

Согласно многочисленным клиническим и экспериментальным данным, плацента гемохориального типа проницаема для многих лекарственных веществ, применяемых в акушерской практике.

В зависимости от способности преодолевать плацентарный барьер лекарственные препараты делятся на следующие группы:

- не проникающие через плаценту и не оказывающие прямого влияния на плод;

- осуществляющие трансплацентарный переход и влияющие на плод;
- проходящие через плаценту и накапливающиеся в организме плода.

Не существует пропорциональной зависимости токсичности препарата от степени проникновения его через плаценту.

Для характеристики перехода лекарственных препаратов через плаценту предложен индекс проницаемости плаценты (ИПП). ИПП представляет отношение концентрации лекарственного вещества в крови плода к соответствующей концентрации лекарственного вещества в крови матери, выраженное в процентах.

В среднем ИПП для большинства лекарственных препаратов составляет около 50% (возможные колебания его для различных групп фармакологических препаратов находятся в пределах от 10 до 100%).

Вещества, обладающие токсическим эффектом, могут быть классифицированы по их способности вызывать неспецифические и специфические токсические эффекты у плода.

Неспецифические реакции у плода могут быть индуцированы большинством препаратов в случае превышения их дозировки. Барьерные функции плаценты проявляются только в физиологических условиях. Под воздействием патогенных факторов (микробы и их токсины, сенсibilизация организма матери, действие алкоголя, окиси углерода) барьерная функция плаценты нарушается, и она становится проницаемой даже для таких веществ, которые в обычных физиологических условиях через нее переходят в ограниченном количестве.

Вещества, проявляющие специфический эффект, воздействуют на развитие плода независимо от того, оказывают они токсическое действие на материнский организм или нет.

Физико-химические свойства лекарственных веществ, влияющие на скорость переноса к плоду:

- молекулярная масса – чем меньше молекулярная масса препарата, тем легче он преодолевает плацентарный барьер; препараты с молекулярной массой более 1000 Д к плоду не проникают;
- способность препарата к ионизации и растворению в липидах – ионизированные вещества легче проникают к плоду, чем неионизированные;
- способность растворяться в липидах (жирорастворимые вещества проникают быстрее водорастворимых) способность связы-

ваться с белками крови, что может снижать скорость перехода лекарства через плаценту.

Наиболее серьезным может оказаться прием женщиной некоторых групп фармакологических препаратов в первом триместре беременности, поскольку в этот срок совпадают терминационные тератогенные периоды для практически всех систем плода.

Ксенобиотики, обладающие доказанным тератогенным действием на человека:

- алкоголь;
- химиотерапевтические препараты;
- антиконвульсанты (триметадион, вальпроевая кислота, фенитоин, карбамазепин);
- андрогены;
- непрямые антикоагулянты (варфарин);
- антигонадотропные препараты (даназол);
- синтетические эстрогены (диэтилстильбэстрол);
- препараты лития;
- ретиноиды;
- талидомид.

Тератогенное действие могут оказывать не только препараты, которые женщина получает во время беременности, но и лекарства, повреждающие гамету до зачатия (ретиноиды, диазепам, спиронолактон, противосудорожные средства).

Понятие «поведенческая тератогенность» объясняет нарушение поведения, интеллекта, памяти в постнатальной жизни у человека, подвергшегося перинатальному (или неонатальному) воздействию ксенобиотиков, в том числе лекарств (этанол, ряд наркотических анальгетиков, фенитоин, половые гормоны).

Основные категории опасности применения медикаментов во время беременности (US Food and Drug Administration):

- Категория А – препарат, который был использован большим количеством беременных (в том числе и при контролируемых исследованиях) и женщин детородного возраста, при этом не существует обоснованных данных, что это привело к увеличению частоты пороков развития плода, не выявлено прямых или непрямых побочных эффектов на плод (пример: фолиевая кислота, левотироксин натрия).

- Категория В – исследование препарата на животных доказало безопасность препарата, но нет данных клинических испытаний, либо при исследовании на животных выявлены побочные эффекты, которые не были подтверждены клиническими испытаниями (пример: амоксициллин).
- Категория С – препарат, который вследствие фармакологического эффекта вызывает (или может вызывать) неблагоприятные побочные эффекты, но не вызывает пороков развития (побочные эффекты могут быть обратимыми), либо исследования на животных доказали опасность препарата, но клинические испытания не проводили. Лекарственное средство данной категории следует назначать только в тех случаях, если польза от его применения превосходит потенциальный риск для плода (пример: нифедипин, омепразол).
- Категория D – препарат, который вследствие фармакологического эффекта вызывает (или может вызывать) необратимые неблагоприятные побочные эффекты, пороки развития. Либо исследования доказали опасность препарата для людей, но, несмотря на это, возможно применение препарата по жизненным показаниям, когда более безопасные препараты неэффективны (пример: фенитоин, пропилтиоурацил).
- Категория X – исследования на животных или опыт применения у людей указывают на большую опасность препарата, которая более значима, чем любая возможная польза от его применения во время беременности. Препарат противопоказан беременным и женщинам, у которых беременность может наступить (пример: варфарин, талидомид).

Практически любое лекарственное средство прямо или опосредованно через материнский организм влияет на развитие плода. Фармакологическое или тератогенное действие большинства лекарств на плод изучено недостаточно. Поэтому к ним надо относиться как к потенциально опасным. В то же время, отказ от лечения у матери экстрагенитальной патологии или акушерских осложнений также резко может нарушить внутриутробное развитие. Назначение лекарственных препаратов в время беременности должно быть соотнесено с принципом разумной осторожности.

Глава 3

ВЛИЯНИЕ ВРЕДНЫХ ФАКТОРОВ НА ПЛОД

Во время беременности вредное воздействие на развитие эмбриона, а в последующем и плода может оказывать множество различных факторов. При этом следует учитывать влияние вредных факторов на здоровье родителей во время формирования гамет и накануне зачатия. В связи с этим беременность нужно планировать на время, когда будущие родители здоровы, не злоупотребляют вредными привычками, не связаны с вредными производственными факторами, рационально питаются и обоюдно желают родить здорового ребенка. Повреждающие факторы во время периода эмбриогенеза наиболее опасны и могут вызвать гибель, пороки развития или болезнь плода. Факторы, которые не вызывают патологических изменений у плода, могут способствовать невынашиванию беременности, что в конечном итоге приводит к осложнениям у новорожденного ребенка. Вредные факторы можно объединить в следующие группы:

1. Профессиональные вредности, среди которых особенно вредными являются работа с радиоактивными веществами, рентгеном, химическими веществами, контакт с инфекционными больными, штаммами микроорганизмов, любые чрезмерные нагрузки. Химические вещества (например, фосфорорганические) способны накапливаться в организме и оказывать вредное воздействие даже через несколько лет после того, как женщина уволилась с вредного производства.

2. Радиационные факторы. Минимальный уровень ионизирующего излучения, который необходим для оказания токсического воздействия на плод и замедления его роста (**задержка внутриутробного развития**) в 10 раз больше, чем обычный фоновый уровень радиации. Выраженные пороки развития и нарушение роста плода возникают при дозах воздействия более 50 рад, но дозы в несколько рад способны резко увеличить риск развития лейкоза у новорожденного ребенка. Увеличение количества новорожденных детей, страдающих синдромом Дауна, связывают с хроническим воздействием микроволнового облучения. Доказано, что действие ультразвука частотой от 1 до 3 МГц и интенсивностью более 5 Вт/см² вызывает повышение гибели эмбрионов и увеличение вероятности разви-

тия пороков у лабораторных животных. Интенсивность того ультразвукового облучения, которое используется в медицине в диагностических целях, лежит в пределах нескольких мВт/см², благодаря чему не причиняет значительного вреда. Однако имеются исследования, результаты которых говорят о том, что при частых ультразвуковых исследованиях в процессе внутриутробного развития данные дети в последующем могут иметь проблемы со слухом. Установлено, что у врачей, которые проводят ультразвуковые исследования, происходит постепенно развитие вибрационной болезни. Под воздействием ионизирующей радиации у плода в ранние сроки гестационного периода могут возникнуть пороки нервной системы, пороки глаз и черепа. При регулярном и длительном облучении беременной возможна внутриутробная гибель плода. Более подробно следует остановиться на бытовой технике, взаимодействие с которой, в отличие от ядерных испытаний и взрывов на производстве, можно контролировать и регулировать. Компьютеры, телевизоры и микроволновые печи привносили в дом значительную долю ионизирующей радиации, бытовая техника последних поколений 2011–2015 года выпуска являлась практически безопасной. Безопасное расстояние от компьютера со стороны экрана, если экран защищен составляет 30–50 см, а со стороны трубки экрана это расстояние увеличивалось до 2–3 м. Во избежание негативных воздействий на развивающегося ребенка беременной не следует попадать в зону излучения бытовых приборов, находясь на безопасном расстоянии, а также сократить просмотр телепрограмм до 1 часа в день, а работу на компьютере до 3 часов. Кроме того, не рекомендуется проводить рентгенологические исследования – они противопоказаны в течение всей беременности.

3. Экологические и химические факторы. Резкое изменение экологических условий может быть стрессовым фактором для беременной женщины (изменение высоты местности, природных или погодных условий). Вследствие экологических нарушений, условий промышленного города, производства с сильным радиационным или химическим загрязнением, нахождением в плохо проветриваемых помещениях может развиваться кислородная недостаточность плода. В условиях бурного развития химической индустрии создается качественно новая среда, окружающая человека. Изменения этой среды обусловлены влиянием пестицидов, гербицидов и некоторых других аналогичных химических агентов. Химические вещества циркулируют в воздухе, воде, почве, их находят практически во всех продуктах

питания. Пестициды, проникающие в организм женщины, могут вызывать как наследственные, так и ненаследственные изменения. Химический мутагенез обычно проявляется не сразу, а во втором и даже в третьем поколении. В то же время ненаследственные изменения, которые обусловлены воздействием пестицидов во время беременности, чаще всего можно обнаружить уже вскоре после рождения ребенка. Химические агенты представляют особенно большую опасность во время беременности и лактации, когда они активно переходят через плаценту и альвеолы молочных желез и оказывают токсическое воздействие на организм плода и новорожденного. Среди многочисленных пестицидов наибольшей эмбриотоксичностью обладают хлорорганические соединения. Они переходят через плацентарный барьер и обнаруживаются в тканях плаценты, крови пуповины, околоплодных водах, сыровидной смазке, а также в печени мертворожденных детей. Большого внимания заслуживает группа пестицидов – ртутно-органические соединения, которые обладают эмбриотоксичностью.

4. Механические факторы. Механические повреждения могут возникнуть у плода из-за чрезмерного давления стенок матки (при маловодии, дефектах формы или расположения матки, опухоли матки); шумовых воздействий. Особо следует сказать о шумовых воздействиях. Клетки развивающегося плода не адаптируются к шуму, как клетки взрослого, поэтому регулярные воздействия сильных шумов и громких звуков реально угрожают плоду. У плода могут возникнуть задержка в развитии, дефекты слухового аппарата, врожденная глухота. Особенно пагубно на плод влияют шумы аэродромов, производственные шумы, шум автострад и железных дорог, громкая музыка и другие громкие звуки. В первой половине беременности, равно как и во второй, следует избегать шумовых воздействий. Самыми лучшими для нормального развития плода являются природные естественные звуки и гармоничная музыка (музыка Моцарта, Вивальди, Чайковского, звуки природы), успокаивающие плод; рок-музыка действует негативно.

5. Фетальные травмы – стресс (беспокойство, страх, испуг, переживание). Отрицательные эмоции – мощный фактор, воздействующий на организм беременной. Страхи, тревожность вызывают биохимические изменения в организме. Вырабатывается большое количество катехоламинов, способствующих сужению артерий, снижается приток крови к различным участкам головного мозга плода. Ка-

техоламины задерживают развитие гормонов мозга – эндорфинов. Во время беременности необходимо охранять женщину от стрессовых ситуаций. Беременная женщина должна избегать конфликтов, избытка негативной информации. Нельзя пугать и обижать беременную женщину. Однако в наш интенсивный век избежать негативной информации полностью невозможно. Необходимо научить женщину справляться с психологическими проблемами и страхами, концентрировать свое внимание на вынашивании благополучной беременности.

6. Табакокурение. В последние годы возросло число женщин, продолжающих курить во время беременности. Что представляет собой табачный дым? В сигаретном дыме содержится 4 000 различных химических веществ (из них 43 являются канцерогенными), ацетон – компонент растворителей красок; ртуть, свинец, кадмий, бензол – используются в автомобильных аккумуляторах; аммиак – компонент минеральных удобрений и средств для чистки сантехники; формальдегид, мышьяк, ксандол – компоненты промышленных растворителей; диоксин – компонент газа «Оранж» и окись углерода, содержащиеся в выхлопных газах автомобилей; соединяясь с гемоглобином крови, образуя стойкое соединение карбоксигемоглобин, теряющий способность присоединять кислород вдыхаемого воздуха.

Опасность воздействия никотина на организм женщины значительно возрастает при наступлении беременности, поскольку в этот период повышается чувствительность женского организма к действию табачного дыма. В начале беременности воздействие никотина может привести к нарушениям имплантации плодного яйца и самопроизвольному аборту в ранние сроки. Опасность самопроизвольного аборта и преждевременных родов обусловлена также повышением сократительной способности матки вследствие прямого влияния никотина на миометрий. Никотин обладает способностью вызывать сокращение сосудов матки и плаценты с развитием плацентарной недостаточности, в свою очередь это приводит к возникновению хронической гипоксии плода. Гипоксия плода и асфиксия новорожденного связаны не только с сосудистыми изменениями в маточно-плацентарном круге кровообращения, но и с повышением в крови плода уровня карбоксигемоглобина, который в 2 раза превышает его концентрацию в крови матери. В тканях плодов интенсивно курящих женщин обнаружено повышенное содержание окиси углерода, что способствует развитию тканевой гипоксии. Никотин не только интенсивно проникает через плаценту, но и накапливается в ней. Он попа-

дает в ткани плода как трансплацентарным, так и параплацентарным путем – через гладкий хорион и амнион. Плод, аспирируя в амниотическую жидкость, содержащую никотин, получает при этом дополнительную интоксикацию. Поступивший в кровь плода никотин в повышенных концентрациях накапливается в миндалинах, трахее, мозговой ткани, почках, сердце, желудке и некоторых других внутренних органах. Из организма плода никотин выводится более медленно, чем из организма матери. Никотин не оказывает тератогенного действия, но следствием плацентарной недостаточности и связанной с ней блокады транспорта аминокислот является синдром задержки развития плода. При доношенной беременности такой дефицит массы тела плода может составлять 300 г и более. Дефицит массы тела сохраняется в течение первого года жизни ребенка. Интенсивное курение женщин обуславливает повышенную перинатальную смертность. Курение средней интенсивности в течение 10 лет при безупречном питании и отсутствии других факторов риска сокращает срок предстоящей жизни на 18 лет. У детей матери, курившей во время беременности, срок жизни сокращается на 11,6 года. У детей курящего отца он меньше на 8,3 года. При наличии у ребенка одного курящего родителя его интеллект к 10 годам ниже на 6,4 IQ; при обоих курящих родителях отмечается снижение на 8,8 IQ, чем у сверстников от некурящих родителей. У детей курящих родителей риск раннего (до 5 лет) возникновения злокачественных опухолей системы крови и головного мозга увеличен в 3,3 раза по сравнению с детьми некурящих родителей.

Таблица 1

**Курение матери и аномалии развития новорожденных
(сводные данные 2015 г.)**

Ткань или орган	Относительная вероятность (риск) для курящих матерей	Интервал достоверности относительного риска
Сердце и сосуды	1,56	1,12– 2,19
Органы кроветворения	1,39	0,86–2,25
Орган слуха	1,47	0,74–2,92
Мышцы и диафрагма	2,22	0,24–20,50
Желчный пузырь	1,96	0,73–5,20
Гениталии	1,82	0,60–5,49
Пупочная или паховая грыжа	2,58	0,70–9,51
Полидактилии	1,69	0,19–14,3

Поздние поведенческие эффекты никотина курящей матери на ребенка: для мальчиков – существенный рост риска ранней наркомании; для девочек – раннее пристрастие к курению и ослабление материнского поведения после собственных родов.

7. Соматические заболевания. Состояние здоровья женщины и ее поведение, особенно в первые недели беременности, когда происходит закладка органов, систем и тканей плода, во многом определяют характер течения беременности, дальнейшее гармоничное развитие плода и здоровье будущего малыша. Любое заболевание беременной женщины (ОРЗ, грипп, ангина, сахарный диабет, заболевания почек и печени) отрицательно влияет на течение беременности и на развитие плода. Каждая женщина, планирующая беременность, надеется, что ее будущий ребенок родится здоровым. Но молодые супруги зачастую пренебрегают своим здоровьем и не готовятся заранее, чтобы зачать здорового ребенка. Статистика неумолимо свидетельствует, если хотя бы один из родителей имеет нарушения в здоровье, то риск рождения физиологически неполноценных детей достигает приблизительно 50–60%. Если расстройства здоровья имеют оба родителя, то этот риск увеличивается до 90–95%. Низкий уровень физического, психического здоровья неизбежно приводит к потере «биоэнергии», а также психической энергии, которая резко снижает все функции организма, в том числе наследственные. Невозможно рождение умственно развитых детей у родителей, потерявших запас психической энергии, так как отсутствие физической и психической энергии во время формирования мозга и нервной системы ребенка ведет к недоразвитости; одним словом, родители с низким энергетическим потенциалом не могут передать своему потомству высокий генетический уровень.

8. УЗИ и беременность. В последние годы широко используются ультразвуковые методы исследования в перинатологии и акушерстве. Сегодня можно наблюдать за развитием еще не родившегося ребенка, своевременно выявлять отклонения от физиологического течения беременности и по возможности их корректировать. Но не всегда посещение ультразвукового кабинета доставляет радость будущей матери. Связано это чаще всего с обилием новых, непонятных терминов, пугающих женщину. Зачастую ответы на возникающие вопросы либо не удовлетворяют, либо ещё больше запутывают и, как правило, создают стрессовую ситуацию. Прежде всего, подтвердить наличие беременности в матке при ультразвуковом исследовании возможно с

3–4 недели по предполагаемому зачатию. Не стоит торопиться делать УЗИ при задержке менструации 1–3 дня, чтобы не подвергать себя необоснованным волнениям, так как при малых сроках задержки плодное яйцо либо вовсе не визуализируется, либо визуализируется без эмбриона. Данная ситуация не является отклонением от нормы на самых ранних сроках беременности. В США Национальный институт здоровья не одобрил обязательное прохождение УЗИ всех беременных женщин. Должны быть четкие медицинские показания, особенно в начальные сроки беременности.

9. Компьютер и беременность. Вредят ли ваши «прогулки» по сети компьютера будущему ребенку. Доказательств их негативного влияния на человека, в том числе находящегося в утробе матери, отсутствуют. Есть предположения, но для того, чтобы они превратились из гипотезы в истину, необходимы научные исследования. Только от монитора, телевизора и другой бытовой техники радиоактивного излучения не исходит. От них всех исходят электромагнитные поля сверхнизкой частоты. В отличие от ионизирующих излучений они не приводят к повреждению и мутациям в человеческих клетках. Не удалось обнаружить подобного эффекта (вполне возможно, что никогда и не получится). Рассуждения о вреде/безопасности этих полей ведутся в научном мире давно. Проживание рядом с линией электропередач или транслятором провайдера мобильной связи приводит к повышению риска некоторых заболеваний. Очевидно, прямого, выраженного негативного эффекта мониторы не оказывают. То, что вред монитор или телевизор не оказывают, еще не означает, что работа за компьютером безобидна. В данном случае играют отрицательную роль другие факторы: длительное нахождение женщины в сидячем положении, что может привести к застою крови в малом тазу; уменьшение притока крови к плоду; утомление от работы, от обилия информации; длительное нахождение в непроветриваемом помещении, стресс, в связи с переживаниями, связанными с общением в интернете. Все эти факторы могут сказаться на течении беременности, на самочувствии плода. Используйте мониторы с маркировкой ТСО99. Их эргономические параметры в настоящее время считаются оптимальными, к тому же они обладают наименьшим электромагнитным полем. Непрерывная работа не должна продолжаться более 45 минут. Отдых между сессиями должен составлять 15 минут. Не рекомендуется находиться во время работы в одном и том же положении. Следует привставать, шевелить ногами, положить под ноги подстав-

ку. Во время перерыва следует отвлекаться мыслями и телом от компьютера, выходить на свежий воздух.

Компьютерная техника является местом накопления статического электричества, источником излучений и электромагнитных полей, потенциально опасных для здоровья, особенно при неправильном использовании. Наибольшую потенциальную опасность для здоровья беременной представляет монитор. У монитора относительно высокий уровень излучения, сочетающийся с достаточно малым расстоянием от человеческого тела (*системный блок можно и нужно расположить на максимальном удалении от пользователя, а излучение клавиатуры, находящейся в непосредственном контакте с пальцами пользователя, не идет ни в какое сравнение с излучением монитора и практически неотличимо от естественного радиационного фона*).

10. Хирургические вмешательства во время беременности.

Хирургическое вмешательство во время беременности повышает риск выкидышей. Это объясняется несколькими причинами: оперативное вмешательство может привести к внутриматочной смерти плода, спровоцировать преждевременные роды или способствовать возникновению тех или иных аномалий. Ни одно исследование не установило прямую связь между хирургическим вмешательством и возникновением врожденных аномалий, однако есть убедительные данные, доказывающие, что имеющиеся у плода аномалии (часто несовместимые с жизнью) нередко являются главной причиной преждевременных родов. Чем может быть обусловлена гибель плода во время хирургического вмешательства? Неблагоприятным предоперационным фоном, хирургической агрессией или проведением анестезии? Риск самопроизвольного выкидыша возрастает у тех женщин, оперативное вмешательство которым производилось под общей анестезией в первом или втором триместре беременности (показатель риска равнялся 2 при выполнении гинекологических вмешательств при выполнении операций на других органах). Риск возникновения выкидышей не увеличивался в той группе женщин, которые во время беременности не получали никаких общих или местных анестетиков и которым не проводилась спинальная блокада. Вывод: хирургическое вмешательство оказывает значительное влияние на течение беременности, особенно, когда оно проводится на органах репродукции, причем общая анестезия сама по себе является фактором риска. Так, в 98% случаев общая анестезия, проводимая с использованием закиси азота, не обладает ни токсическим, ни тератогенным

действием. Интраабдоминальная патология, патология органов таза и матки представляют наивысший риск во время беременности.

11. Алкогольная фетопатия. Плодный алкогольный синдром – хорошо известное явление. Алкоголь зачастую является причиной гипоксии, которая приводит к мозговым нарушениям. Развитие алкогольной фетопатии обусловлено прямым воздействием на эмбрион и плод не только этилового спирта, но и его важнейшего метаболита – ацетальдегида, свободно проникающего через гематоэнцефалический барьер плода и в повышенных количествах накапливающегося в тканях, богатых липидами центральной нервной системы. Соединение особенно активно переходит к плоду в I триместре беременности, когда происходят активные процессы дифференцировки важнейших органов и тканей плода (критический период развития). Присутствие этанола обнаружено также в амниотической жидкости, в связи с чем, возможен параплацентарный путь проникновения этого вещества.

Большое значение в патогенезе алкогольного синдрома имеют патологические изменения в плаценте (дистрофические изменения ворсин хориона, нарушения процессов микроциркуляции). Одним из возможных факторов тератогенного действия этанола является нередко встречающееся недоразвитие одной из артерий пуповины. Эти дети отстают в росте, умственном развитии, имеют предрасположенность к нарушению центральной нервной системы и болезням сердца. Алкоголь особенно разрушителен для умственного развития, это 12–18 недель и 24–36 недель беременности. Алкоголь попадает в кровь ребенка в той же концентрации, которая создается в крови матери, а вес плода значительно уменьшается – синдром алкогольной фетопатии (синдром плодного алкоголизма, алкогольный синдром плода, алкогольная эмбриопатия). У матерей, страдающих алкоголизмом, дети часто имеют малую массу тела при рождении, задержку психического развития и множественные пороки развития. Частота синдрома алкогольной фетопатии достаточно велика (0,5–1,0 на 1000 новорожденных). Среди причин умственной отсталости алкогольная эмбриопатия в ряде исследований выведена на первое место, достигая иногда 10–20% среди детей с IQ 50–80. Клиническая картина складывается из характерных краниофациальных аномалий, задержки физического развития и умственной отсталости в сочетании с поведенческими нарушениями. Краниофациальные аномалии включают в первую очередь микроцефалию и специфическое лицо, строение которого обусловлено недоразвитием костей срединной части. Лицо ре-

бенка характеризуют выпуклый лоб с выступающими буграми, короткий нос с широким и плоским переносьем, гипоплазия верхней челюсти – так называемый вогнутый профиль. Очень характерны блефарофимоз (укорочение глазных щелей), эпикант. Нередко имеются птоз, микрофтальмия и косоглазие. Имеются и другие особенности лица: узкая красная кайма губ, укороченная верхняя губа, неправильный рост зубов, широкие скулы. Уши обычно неправильной формы, низко или косо расположены. У многих детей отмечены негрубые нарушения в формировании половых органов: гипоплазия полового члена, увеличение клитора. Наиболее часто встречающимися симптомами являются микроцефалия разной степени выраженности (93%), блефарофимоз (92%), микрофтальмия (80%), вогнутый профиль (65%). Нередки также врожденные пороки сердца и расщелина губы и неба. Часто встречаются разные аномалии суставов (врожденный вывих бедра, ограничение подвижности локтевых суставов и суставов пальцев). На коже у больного можно отметить пигментные пятна, гемангиомы, участки депигментации. Практически во всех случаях поражение сопровождается пре- и постнатальным отставанием в физическом развитии: внутриутробная гипотрофия достигает выраженной степени и более затрагивает длину тела, чем его массу. В постнатальном периоде гипотрофия более выражена в первые 2 года, затем она несколько выравнивается, но отставание в физическом развитии остается и в школьном возрасте. Неврологические нарушения могут включать выраженные симптомы пирамидной недостаточности, снижение развития мелкой моторики, а также недостаточность координации движений. Наиболее частым признаком является мышечная гипотония. Умственная отсталость практически имеется во всех случаях, но степень её выраженности различна. Наиболее часто встречается неглубокое интеллектуальное недоразвитие (IQ 65–70).

Таким образом, выраженное тератогенное и эмбриотоксическое действие этилового алкоголя на плод является основанием для полного запрещения употребления всех спиртных напитков во время беременности. При возникновении беременности у женщин, страдающих хроническим алкоголизмом, целесообразно ставить вопрос об искусственном прерывании беременности.

Глава 4

ВЛИЯНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА ПЛОД

По результатам эпидемиологических исследований, проводимых в различных странах, более 80% женщин принимают во время беременности лекарственные препараты. Применение лекарственных средств при беременности является одной из наименее изученных проблем клинической фармакологии. В силу этических причин большие клинические исследования у беременных женщин не проводились. Ежегодно в мире рождается примерно 200 тыс. (3–5% от живых новорожденных) детей с врожденными аномалиями, причем у 20% из них отмечаются множественные аномалии. В США они являются ведущей причиной детской смертности. Прием лекарственных средств во время беременности может приводить к замедлению внутриутробного развития плода и последующему отставанию ребенка в физическом и интеллектуальном развитии.

Оценить точный вклад лекарственных средств в развитие врожденной патологии сложно из-за невозможности проведения рандомизированных исследований и отсутствия достоверных сведений о применении лекарственных средств беременными. Предположительно, они являются причиной 1–3% врожденных аномалий. В настоящее время эта проблема решается с помощью проспективных регистров беременности. В России проблема правильного применения лекарственных средств во время беременности осложняется отсутствием классификации их безопасности в период гестации.

Назначая лечение беременной женщине, необходимо помнить, что:

- фармакокинетика лекарственных средств осуществляется в единой системе «беременная – плацента – плод»;
- при беременности в организме женщины происходят изменения, влияющие на фармакокинетику лекарственных средств;
- вследствие медленного метаболизма и выведения лекарственных средств у плода действие лекарств на плод длительное;
- решающим фактором, ограничивающим фармакотерапию при беременности, является потенциальная опасность лекарственного средства на эмбрион и плод: эмбрио- и фетотоксичность, тератогенность.

Фармакокинетика лекарственных средств в системе «беременная – плацента – плод». Лекарственные вещества поступают к плоду из крови матери, проходя через плаценту путем диффузии в соответствии с концентрационным градиентом, а также активного транспорта и пиноцитоза. Плацентарный барьер можно сравнить с гематоэнцефалическим: лекарства с молекулярной массой до 1000 D легко проходят через плаценту. Проникновение веществ с большей молекулярной массой определяется их жирорастворимостью: чем большая липофильность, тем легче препарату пройти плацентарный барьер. Более крупные молекулы лекарств проникают через плаценту в основном путем пиноцитоза. Проницаемость плаценты повышается до 32–35 недель беременности. Стресс, гестозы увеличивают проницаемость плаценты. После прохождения плаценты лекарственные средства попадают в пупочную вену. 60–80% крови из пупочной вены поступает в печень плода, 20–40% – через коллатерали в нижнюю полую вену, поэтому часть лекарственных веществ, прошедших через плаценту, достигает сердце и мозг плода, минуя печень.

Метаболизм лекарственных веществ у плода протекает медленнее, чем у взрослых, вследствие низкого уровня отдельных ферментов или их отсутствия. Главным выделительным органом для большинства продуктов метаболизма плода, включая лекарственные вещества, является плацента. Второй по значению выделительный орган, особенно к концу беременности, – почки. Экскреция лекарств почками повышается по мере формирования в них процессов активного канальцевого транспорта. Из почек лекарственные вещества попадают в амниотическую жидкость и могут быть проглочены плодом и реабсорбированы в кишечнике. Количество проглоченного плодом лекарственного вещества зависит от объема поглощаемой амниотической жидкости, который в конце беременности составляет 5–70 мл/ч. Повторная циркуляция лекарств в организме плода удлиняет время воздействия на него и повышает риск токсического действия. Вследствие низкой концентрации белков в плазме крови плода уменьшается связывание препарата с белками и повышается свободная фракция лекарственного средства и соответственно риск токсического влияния на плод.

Особенности фармакокинетики лекарственных средств при беременности. Во время беременности повышается всасываемость лекарств вследствие увеличения их пребывания в кишечнике в связи со снижением моторной функции желудочно-кишечного тракта. В ре-

зультате увеличения объема циркулирующей крови, почечного и печеночного кровотока и клубочковой фильтрации и активности печеночных ферментов могут изменяться объем распределения, интенсивность метаболизма и скорость выведения лекарств. Для разных лекарственных веществ эти изменения не однонаправлены. Патологически протекающая беременность вносит дополнительную коррекцию в фармакокинетику препаратов.

Изменения фармакокинетики у беременных женщин требуют проведения соответствующей коррекции дозы, кратности и путей введения лекарственного средства, *однако основные ограничения в фармакотерапии при беременности определяются потенциальной опасностью неблагоприятного действия лекарств на плод.*

Лекарственное средство и его воздействие на эмбрион

Лекарственные препараты могут вызывать широкий спектр действий – эмбриотоксическое, эмбриолетальное, тератогенное и фетотоксическое (табл. 2).

Таблица 2

Характер повреждающего действия лекарственных препаратов в антенатальном периоде

Характер эффекта	Результат фармакологического воздействия
Эмбриотоксический и эмбриолетальный	Повреждение неимплантированного бластоциста, приводящее к гибели эмбриона (эмбриолетальное действие), а при его сохранении – к рождению ребенка с множественными пороками развития (эмбриотоксическое действие)
Тератогенный	Структурно-функциональные и биохимические изменения, проявляющиеся аномалиями развития плода
Фетотоксический	Морфофункциональные нарушения отдельных клеточных систем зрелого плода, но, в отличие от тератогенного эффекта, не приводящие к развитию аномалий

Масштабы и серьезность воздействия лекарственных препаратов на развитие и жизнеспособность плода в основном определяются следующими факторами: гестационным возрастом плода, активностью препарата и полученной дозой, степенью опасности лекарственного средства для плода (табл. 3) и наличием предрасполагающих факторов.

Классификация лекарственных препаратов по степени опасности развития эмбриотоксического и тератогенного эффектов

Группа препаратов	Характер противопоказаний	Перечень лекарственных препаратов
I – высокой степени риска	Абсолютные противопоказания	Талидомид, андрогены, метотрексат и другие антифолиевые средства, диэтилстильбестрол, гормональные противозачаточные средства, иммунодепрессанты (азатиоприн, имуран)
II – значительной степени риска	Относительные противопоказания	Противоэпилептические (дифенин, фенобарбитал и др.), противопаркинсонические, пероральные противодиабетические средства (бутамид, глибенкламид, глибутид и др.), глюкокортикоиды, цитостатики (эмбихин, допан, хлорбутин и др.), этиловый спирт, нейролептики, соли лития
III – умеренной степени риска	Противопоказаны как вызывающие пороки развития при предрасполагающих к этому условиях	Некоторые антибиотики (левомецетин, тетрациклины и др.), метронидазол, салицилаты, изониазид, имизин, фторотан, антагонисты витамина К (неодикумарин, варфарин и др.), транквилизаторы, диуретики, анаприлин и др.

Выделяют критические периоды эмбриогенеза, во время которых воздействие внешнего неблагоприятного фактора наиболее опасно:

- **Предшествующий зачатию** – в этот период наибольшую опасность представляет прием незадолго до зачатия (не только женщиной, но иногда и мужчиной) лекарственных средств, способных к кумуляции, которые могут продолжать циркулировать в организме матери в период органогенеза. Например, описаны врожденные уродства у детей, матери которых завершили курс лечения ретиноидами до зачатия.

- **Первый критический период (первые 3 недели)** – предимплантационный период эмбриогенеза, когда действует закон «все или ничего», использование лекарственных препаратов в этот период приводит либо к гибели зародыша и прерыванию беременности, либо благодаря высокой регенерационной способности эмбрион может продолжать развиваться, но беременность может закончиться рожде-

нием ребенка с тяжелыми, нередко множественными пороками. Эмбриотоксические эффекты возможны при применении беременной женщиной салицилатов, антибиотиков, сульфаниламидов и других лекарственных препаратов.

- **Второй критический период (начинается после 3-й недели и завершается на 12–16-й неделе внутриутробной жизни)** – наиболее опасный срок между 3-й и 8-й неделями гестации; этот период характеризуется интенсивной дифференцировкой тканей эмбриона.

Используемый в это время при лечении беременной женщины лекарственный препарат может:

- не оказать видимого воздействия на плод;
- вызвать самопроизвольный выкидыш;
- вызвать грубую сублетальную аномалию развития того органа, который наиболее интенсивно развивался в момент приема матерью лекарства (истинный тератогенный эффект);
- стать причиной не столь значительного, но необратимого обменного или функционального нарушения (скрытая эмбриопатия), которое может проявиться в дальнейшем в течение жизни.

Тератогенный эффект может быть обусловлен не только непосредственным влиянием попавшего в организм эмбриона лекарства, но и теми нарушениями метаболизма и кровоснабжения матки, которые оно вызвало в организме матери.

- **Третий критический период (между 18-й и 22-й неделями гестации)** – период окончательного формирования плаценты, когда применение лекарственных препаратов может приводить к повреждению органов, но не вызывать аномалий развития. Фетотоксическое действие – результат влияния лекарств на зрелый плод, сказывающийся на жизнеспособности не только плода, но и новорожденного.

Механизмы неблагоприятного влияния на плод лекарственных препаратов, полученных от матери во время беременности:

- непосредственное воздействие на эмбрион, вызывающее летальный, токсический или тератогенный эффект;
- изменение функциональной активности плаценты (сужение сосудов) с нарушением газообмена и обмена питательными веществами между матерью и плодом;

- нарушение динамики биохимических процессов в материнском организме, влияющее косвенно на физиологическое состояние плода;
- нарушение гормонального, витаминного, углеводного и минерального балансов в организме беременной женщины, негативно влияющее на плод.

Факторы, предрасполагающие к риску развития нежелательных эффектов у матери, плода, новорожденного при лечении беременной или кормящей женщины:

- I триместр беременности;
- повторная беременность, особенно у многорожавшей женщины;
- возраст беременной женщины (старше 25 лет);
- отягощенный акушерско-гинекологический анамнез;
- анамнез, отягощенный соматической патологией, особенно заболеваниями органов элиминации (печень, почки, кишечник);
- беременность, протекающая с «токсикозом»;
- использование препаратов, проникающих через плаценту и в грудное молоко;
- значительная доза препарата;
- особенности нервно-психического статуса пациентки и негативное отношение пациентки к беременности и предстоящим родам.

Зависимость тератогенности от физико-химических и фармакологических свойств препаратов

Для трансплацентарного перехода лекарственных веществ большое значение имеют следующие моменты: молекулярная масса препарата; способность препарата к ионизации и липидная растворимость; связь препарата с белками плазмы крови; метод введения препарата (внутривенно, внутримышечно, внутрь); стадия беременности во время медикаментозного лечения.

- Лекарственные вещества с низким молекулярным весом ($< 600 D$) проходят через плацентарный барьер значительно лучше, чем препараты с более высоким молекулярным весом. *Лекарства, имеющие молекулярный вес $> 1000 D$, очень редко проникают через плаценту.* К таким препаратам относятся инсулин и гепарин, применение которых при беременности практически безопасно для плода;

- Более активно проникают через плаценту низко диссоциированные лекарственные вещества, а также препараты, хорошо растворимые в липидах. По этому показателю гидрофильному лоратадину

следует отдать предпочтение при назначении беременным перед жирорастворимым дифенгидрамином (димедролом), обладающим выраженным седативным эффектом; наркотические вещества (эфир, закись азота и др.), имеющие высокую липидную растворимость, очень быстро проникают к плоду и накапливаются в его организме в повышенных количествах. Это обстоятельство должны учитывать анестезиологи при проведении наркоза у беременных и рожениц.

- Существенную роль в трансплацентарном переходе лекарственных препаратов играет их способность связываться с белками плазмы крови. Чем сильнее эта связь, тем медленнее препарат переходит через плаценту. Переход лекарственных веществ через плаценту совершается более активно при быстром увеличении их концентрации в крови матери (внутривенное введение), чем при внутримышечном введении или приеме внутрь. В связи с этим при необходимости получения быстрого терапевтического эффекта, например, при лечении хориоамнионита, предпочтителен внутривенный путь введения лекарственных препаратов. Вероятность проникновения через плаценту зависит от времени пребывания препарата в крови, поэтому средства с длительным периодом полувыведения или лекарственные формы с медленным высвобождением действующего вещества потенциально более опасны в отношении неблагоприятного воздействия на плод, чем *быстро метаболизирующиеся и короткодействующие средства*. Токсичные препараты и лекарственные средства с выраженным седативным эффектом обладают высокой проникающей способностью через плаценту.

- Стадия внутриутробного развития имеет очень большое значение в конечном эффекте воздействия препарата на плод. Проницаемость плацентарного барьера возрастает по мере прогрессирования беременности, достигая максимума к 32 неделям, а затем снижается. Эмбриотоксическое и тератогенное действие обычно проявляется на ранних стадиях развития зародыша (первые 6–8 недель беременности). На поздних стадиях беременности лекарственные препараты могут оказывать отрицательное действие на органы и системы плода, обусловленное в основном функциональной и морфологической незрелостью этих систем. Большинство медикаментов, которые в настоящее время сравнительно широко используют при беременности по соответствующим показаниям, безвредны для плода.

К препаратам с тератогенным эффектом, которые противопоказаны беременным, относятся антиметаболиты (аминоптерин, 6–

меркаптопурин и др.), алкилирующие соединения (допан, циклофосфан, тиофосфамид и др.) и антираковые антибиотики (актиномицин, сарколизин и др.). Эти препараты при введении в ранние сроки беременности очень часто приводят к возникновению пороков развития у плода.

Лекарственные средства могут оказывать эмбриотоксическое, фетотоксическое, а иногда и слабое тератогенное действие, поэтому применять их во время беременности нежелательно. Среди антибиотиков и синтетических антибактериальных препаратов опасность для эмбриона и плода представляют тетрациклины, аминогликозиды, фторхинолоны.

В ранние сроки беременности назначение тетрациклина опасно из-за возможности возникновения у эмбриона аномалий развития костной системы, поражения зачатков молочных зубов, что в постнатальном периоде проявляется кариесом. В поздние сроки применение тетрациклина может стать причиной задержки роста плода. Тетрациклин и его производные оказывают гепатотоксическое действие. Препараты из группы фторхинолонов (ципрофлоксацин, норфлоксацин), хотя и не дают тератогенного эффекта, но повреждают костную и хрящевую ткань, вызывая артралгии у детей.

Антибиотики группы цефалоспоринов не обладают эмбриотоксическими и фетопатическими свойствами, их можно применять во время беременности. Исключение составляют цефалексин, цефаклор и цефрадин, при использовании которых повышен риск развития врожденных аномалий у плода. Во время беременности при необходимости назначения антибиотиков предпочтение следует отдавать антибиотикам пенициллинового ряда (пенициллин, ампициллин, амоксициллин) и эритромицину. Известную осторожность необходимо соблюдать лишь при назначении сульфаниламидов пролонгированного действия, которые, связываясь с альбуминами крови, приводят к подъему концентрации в крови плода билирубина и развитию ядерной желтухи у плода и новорожденного.

Из противогрибковых препаратов во время беременности противопоказаны леворин и гризеофульвин. Оба препарата обладают слабовыраженными тератогенными свойствами, их применение в ранние сроки беременности нежелательно. Небезопасным во время беременности считается флуконазол (дифлюкан, микосист), имеются указания на возможность развития дефектов конечностей у плода. Из

современных противогрибковых препаратов практически безопасны во время беременности клотримазол и миконазол.

Из антипротозойных препаратов наибольшее значение имеют лекарства, применяемые для лечения мочеполового трихомоноза (трихопол, метронидазол и др.). Препараты быстро проникают через плаценту и создают высокие концентрации в крови плода. Тератогенный эффект лекарств не доказан полностью, но в I триместре беременности от их приема следует воздержаться.

Гормональные препараты нередко используют для коррекции эндокринных нарушений во время беременности, их следует назначать по строгим показаниям, особенно в I триместре.

При приеме тестостерона и его производных матерью в ранние сроки беременности может проявиться мускулинизация плодов женского пола. Из эстрогенных препаратов во время беременности противопоказан диэтилстильбэстрол, который может приводить к порокам развития матки, маточных труб, верхней трети влагалища, аденозу и светлоклеточной аденокарциноме у девочек, к порокам развития яичек у мальчиков.

Прогестерон и его аналоги (утрожестан, дюфастон), широко используемые при лечении невынашивания беременности, не обладают тератогенными свойствами. Препараты глюкокортикоидных гормонов (преднизолон, дексаметазон, метипред и др.) не противопоказаны во время беременности. Длительный прием препаратов данной группы в период фетогенеза может приводить лишь к кратковременному угнетению функции коры надпочечников у плода, что не отражается на состоянии новорожденного и дальнейшем развитии ребенка.

Гормоны щитовидной железы. Препарат L-тироксин, назначаемый при гипофункции щитовидной железы у матери, не оказывает тератогенного действия, но при применении в высоких дозах повышает риск развития у плода гипотиреоза и увеличения щитовидной железы. Тиреостатические препараты группы тиаурацила (метилтиоурацил и др.) имеют относительные противопоказания к применению во время беременности из-за опасности возникновения у плода врожденного коллоидного зоба. В связи с этим эти препараты назначают беременным в сравнительно небольших дозах.

Гормоны поджелудочной железы и синтетические сахаропонижающие препараты. Инсулин не оказывает повреждающего действия на плод и не противопоказан во время беременности. Лечение сахарного диабета пероральными антидиабетическими препаратами

(бутаамид, хлорпропамид и др.) противопоказано вследствие их тератогенного эффекта.

Из антикоагулянтов непрямого действия во время беременности противопоказан варфарин (неодикумарин, синкумар, фенилин), который может вызывать у плода аномалии скелета, аномалии органа зрения вплоть до атрофии зрительного нерва и задержку умственного развития у детей даже при приеме матерью во второй половине беременности.

Препаратом выбора во время беременности является антикоагулянт прямого действия гепарин, который не проникает через плацентарный барьер. Однако имеются указания на деминерализацию костей и тромбоцитопению у матери при его применении. Предпочтение отдают низкомолекулярным гепаринам (фраксипарин, клексан), при использовании которых риск указанных осложнений менее выражен.

Нестероидные противовоспалительные препараты. Аспирин не дает тератогенного эффекта, но известно его ингибирующее действие на синтез простагландинов, вследствие чего снижается сократительная активность матки, может увеличиваться длительность родов, повышается риск перенашивания беременности. Аспирин также снижает агрегацию тромбоцитов, что может явиться причиной кровотечения во время беременности и родов. Имеются указания на нарушение функции тромбоцитов у новорожденных, матери которых принимали аспирин накануне родов. Из других нестероидных противовоспалительных препаратов наиболее часто в акушерстве (при лечении невынашивания беременности) применяется индометацин как средство, ингибирующее простагландинсинтазу. Индометацин не оказывает тератогенного действия, но его длительное использование может приводить к маловодию, преждевременному закрытию артериального протока у плода или быть причиной легочной гипертензии у новорожденного.

Большинство *антигистаминных препаратов* не обладает эмбриотоксическими или тератогенными свойствами, но возможно их неблагоприятное влияние на плод. Эти препараты можно использовать во время беременности по строгим показаниям.

При приеме *противосудорожных препаратов* во время беременности (при эпилепсии) удваивается риск пороков развития плода: расщепления верхней губы и/или твердого неба, а также пороков сердца. У 10% детей, подвергшихся внутриутробному воздействию

противосудорожных препаратов, наблюдаются микроцефалия, отставание в росте, задержка психофизического развития, краниофациальные аномалии, гипоплазия ногтей и дистальных фаланг, гипертелоризм. Использование в лечении эпилепсии у беременных вальпроевой кислоты и карбамазепина увеличивает риск дефектов нервной трубки у плода, в связи с чем матери дополнительно рекомендуют прием фолиевой кислоты в дозе 4–5 мг/сутки.

При приеме некоторых противосудорожных препаратов возможно возникновение у новорожденных тяжелых геморрагий, обусловленных дефицитом витамина К. Для профилактики данного осложнения в последний месяц беременности пациентке рекомендуют прием витамина К в дозе 10 мг ежедневно, а новорожденным, матери которых во время беременности получали противосудорожные препараты, необходимо сразу же после рождения вводить викасол.

Из *антидепрессантов и транквилизаторов* в ранние сроки беременности не рекомендуется применять имизин и мепротан (мепробамат) из-за опасности их тератогенного действия. Диазепам (реланиум) слабо инактивируется в печени плода, вследствие чего возможна фетальная лекарственная интоксикация, препарат противопоказан в I триместре беременности. При применении реланиума в более поздние сроки беременности возможно существенное изменение ЧСС плода. При приеме amitриптилина риск возникновения пороков развития плода не повышен.

Противоопухолевые препараты (метотрексат, 6-меркаптопурин, циклофосфамид) способствуют развитию врожденных аномалий плода (гипоплазия нижней челюсти, расщепление верхнего неба, дизостозы черепа, недоразвитие ушных раковин). Химиотерапия онкологических заболеваний у беременных в период эмбриогенеза повышает риск самопроизвольных выкидышей и развития выраженных пороков развития плода; при лечении в более поздние сроки возрастает риск мертворождения и задержки роста плода. У новорожденных часто отмечается угнетение кроветворения.

Для лечения гипертензивных состояний у беременных широкое применение находят *гипотензивные препараты*: сульфат магния, клофелин, бета-адреноблокаторы (атенолол, бетаксолол), антагонисты кальция (нифедипин, верапамил), спазмолитики (дибазол, но-шпа, папаверин, эуфиллин). Из диуретических средств предпочтение отдается калий-сберегающим препаратам (триампур). Указанные препараты не оказывают тератогенного действия, но применяются

строго по показаниям с учетом известных противопоказаний и побочных эффектов.

Правила назначения лекарственных препаратов во время беременности:

- стараться избегать любых лекарств во время I триместра беременности;
- отдавать предпочтение монотерапии, используя препараты короткого действия;
- отдавать предпочтение местному лечению, если это возможно;
- использовать минимальные дозы наиболее безопасного препарата;
- использовать лекарственное средство, если польза от него превосходит возможный риск для плода;
- информировать беременных женщин о необходимости консультации с врачом по поводу приема лекарственных 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.

Классификации категорий риска при беременности

Для обозначения потенциального риска лекарственных средств для плода в разных странах разрабатывают классификации категорий риска при беременности. Наиболее широко применяемыми являются классификация FDA (США), классификация FASS (Швеция) и классификация ADEC (Австралия) (табл. 4).

В медицинской практике обычно используют упрощенную трактовку классификации FDA:

A – отсутствие риска.

B («best» – лучшие) – нет доказательств риска.

C («caution» – осторожность) – риск не исключен.

D («dangerous» – опасные) – риск доказан.

X – противопоказаны при беременности.

Между американской, шведской и австралийской классификациями существует много разногласий, которые авторы анализа объясняют не только различиями в определении категорий, но и различиями в трактовке имеющейся по этому вопросу научной литературы.

В целом в классификации FDA более строгие требования предъявляются к препаратам наиболее безопасной категории А.

Таблица 4

Определение категорий риска в классификации Food and Drug Administration (FDA), Australian Drug Evaluation Committee (ADEC) и Swedish Catalogue of Approved Drugs (FASS)

<i>Категория риска</i>	<i>Классификация FDA (США)</i>	<i>Классификация ADEC (Австралия)</i>	<i>Классификация FASS (Швеция)</i>
А	В контролируемых исследованиях у женщин не выявлено риска для плода в первом триместре и нет доказательств риска в других триместрах. Возможность повреждающего действия на плод представляется маловероятной	ЛС, при применении которых большим количеством беременных и женщин детородного возраста не наблюдалось увеличения частоты врожденных аномалий или других прямых или косвенных вредных эффектов на плод	Медицинские продукты, при применении которых предположительно большим количеством беременных и женщин детородного возраста не наблюдалось нарушений репродукции, например повышенной частоты врожденных аномалий или других прямых или косвенных эффектов на плод. В эту категорию входят: ЛС, применяемые в течение многих лет, ЛС, принимавшиеся многими беременными и женщинами детородного возраста, и ЛС, изученные в удовлетворительных ретроспективных исследованиях
В	Изучение репродукции на животных не выявило риска для плода. Контролируемые исследования у беременных не проводились или нежелательные эффекты (помимо снижения	ЛС, при применении которых ограниченным количеством беременных и женщин детородного возраста не выявлено повышения частоты врожденных аномалий или других прямых или косвенных вредных эффектов	Медицинские продукты, которые предположительно принимали ограниченное количество беременных и женщин детородного возраста, и при применении которых на настоящий момент не выявлено нарушений репродукции, например, повышенной частоты врожденных аномалий или других прямых или косвенных вредных эффектов на плод. В связи с

<p>фертильности) показаны в экспериментах на животных, но их результаты не подтвердились в контролируемых исследованиях у женщин в I триместре беременности (и нет доказательств риска в других триместрах)</p>	<p>на плод. В связи с ограниченным опытом применения данных ЛС у этой категории пациентов, для отнесения к следующим трем подгруппам рекомендуется использовать результаты имеющихся на сегодняшний день токсикологических исследований у животных (включая изучение репродукции):</p> <p>1. В исследованиях на животных не получены доказательства повышенной частоты повреждений плода.</p> <p>2. Исследования на животных не адекватны и недостаточны, имеющиеся данные не предоставляют доказательств повышенной частоты повреждений плода, но их значение для человека не ясно.</p> <p>3. В исследованиях на животных получены доказательства повышенной частоты повреждений плода, однако их значение для человека не ясно</p>	<p>ограниченным опытом применения данных ЛС у этой категории пациентов, для отнесения к подгруппам В1, В2, В3 рекомендуется использовать результаты имеющихся на сегодняшний день токсикологических исследований репродукции у животных в соответствии со следующими определениями:</p> <p>1. Изучение токсичности не выявило повышенной частоты повреждения плода или других отрицательных эффектов на репродукцию.</p> <p>2. Исследования репродукции на животных не адекватны или недостаточны, но имеющиеся данные не указывают на повышенную частоту повреждений плода или других отрицательных эффектов на репродукцию.</p> <p>3. Исследования репродукции на животных выявили повышенную частоту повреждений плода или других отрицательных эффектов на репродукцию, значение которых для человека остается неясным</p>
---	--	--

С	<p>Изучение репродукции на животных выявило неблагоприятное действие на плод, а адекватных и строго контролируемых исследований у беременных не проводилось, но потенциальная польза ЛС для беременной может оправдать его использование. Или исследования на животных и адекватные контролируемые исследования у беременных не проводились</p>	<p>ЛС, наносившие вред плоду или новорожденному, не вызывая аномалий, или могут быть заподозрены в подобном эффекте на основании их фармакологических свойств. Эти эффекты могут быть обратимыми</p>	<p>Медицинские продукты, которые в связи с их фармакологическими эффектами, не будучи непосредственно тератогенными, вызывали нарушения репродукции, которые чреватых риском для плода, или могут быть заподозрены в подобном эффекте. В эту группу относят препараты, которые в экспериментальных исследованиях на животных приводили к повышенной частоте повреждений плода или других нарушений репродукции, значение которых для человека не ясно</p>
D	<p>Имеются доказательства риска для плода человека, однако польза применения у беременных может превышать риск (например, если ЛС необходимо в угрожающей жизни ситуации или для лечения тяжелого заболевания, при котором более безопасные препараты не могут быть использованы, или неэффективны)</p>	<p>ЛС, при применении которых аномалии плода у человека или другие необратимые повреждения наблюдались с повышенной частотой. Эти препараты также могут обладать неблагоприятными фармакологическими эффектами</p>	<p>Медицинские продукты, при применении которых аномалии плода у человека или другие необратимые повреждения наблюдались с повышенной частотой или которые могут быть заподозрены в этом на основании изучения токсических эффектов на репродукцию. Эта категория включает препараты с первичными тератогенными эффектами, которые могут прямо или косвенно оказывать вредный эффект на плод</p>

Х	Исследования на животных или на людях выявили нарушения развития плода и/или имеются доказательства риска для плода, основанные на опыте применения ЛС у людей. Риск применения у беременных превышает любую возможную пользу. Противопоказаны беременным и женщинам, которые могут забеременеть	ЛС, применение которых сопряжено с таким высоким риском нанесения необратимого повреждения плоду, что никогда не должны применяться при беременности или в случае, когда существует возможность беременности	
---	--	--	--

Выделяют лекарственные средства, которые могут оказывать нежелательное влияние на рост и развитие плода (табл. 5).

Таблица 5

Лекарственные средства, которые могут оказывать нежелательное влияние на рост и развитие плода

Лекарственное средство	Возможный эффект
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	Почечная недостаточность у плода или новорожденного
Антитиреоидные препараты	Гипотиреоз у плода (при применении в чрезмерных дозах)
Бензодиазепины	Лекарственная зависимость у плода
β-Блокаторы	При применении на протяжении всей беременности возможно замедление роста (показано для атенолола и предполагается у других препаратов)
Барбитураты	Лекарственная зависимость у плода
НПВС	Сужение <i>ductus arteriosus</i> (начиная со второго триместра и далее)
Тетрациклины	Нарушение пигментации зубов, могут замедлять рост костей (короткое применение в начале первого триместра не приводило к тератогенному эффекту)

Варфарин	Кровоизлияние в мозг плода (даже в случае, когда интернациональное нормализованное соотношение находится в терапевтических пределах)
----------	--

Осторожность в выборе лекарственных препаратов следует соблюдать и в период кормления новорожденного ребенка грудью. Переход в грудное молоко лекарств, циркулирующих в крови матери, во многом зависит от их физико-химических свойств и фармакокинетики. Слабые щелочи (эритромицин, местные анестетики) плохо переходят в материнское молоко, а органические кислоты (пенициллин, сульфаниламиды и др.) – легко, в результате их применение кормящей женщиной может стать причиной нежелательных эффектов у ребенка.

Перечень лекарственных препаратов, разрешенных к применению при беременности и кормлении грудью

Название препарата	Применение при беременности и кормлении грудью
Антибактериальные препараты	
<i>Пенициллины</i>	
Ампициллин	Возможно применение при беременности по показаниям. Ампициллин выделяется с грудным молоком в низких концентрациях. При необходимости применения в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания
Сультасин (ампициллин + сульбактам)	С осторожностью следует назначать при беременности. При необходимости назначения в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания
Бензилпенициллин-бензантин	Применение при беременности возможно только в том случае, когда предполагаемая польза терапии для матери превышает потенциальный риск для плода. При необходимости применения в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания
Амоксициллин	Проникает через плацентарный барьер, в небольших количествах выделяется с грудным молоком. При необходимости применения при беременности следует тщательно взвесить ожидаемую пользу терапии для матери и потенциальный риск для плода. С осторожностью применять в период лактации

Ампиокс	Возможно применение при беременности по показаниям. Выделяется с грудным молоком в низких концентрациях. При необходимости применения препарата в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания
Амоксиклав	Можно применять при беременности, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Амоксициллин и клавулановая кислота в небольших количествах выделяются с грудным молоком.
ФлемоксинСолютаб	Применение при беременности и в период лактации возможно в том случае, если ожидаемый положительный результат от применения превышает риск развития побочных эффектов. В небольших количествах выделяется с грудным молоком, что может привести к развитию явлений сенсibilизации у ребенка
Аугментин	В исследованиях репродуктивных функций у животных при приеме аугментина показано, что пероральное и парентеральное введение этого препарата не вызывало тератогенных эффектов. В единичном исследовании у женщин с преждевременным разрывом плодных оболочек было установлено, что профилактическая терапия аугментином может быть связана с повышением риска некротизирующего энтероколита у новорожденных. Не рекомендуется применять во время беременности, за исключением тех случаев, когда, по мнению врача, это необходимо. Можно применять в период грудного вскармливания. За исключением риска сенсibilизации, связанного с выделением в грудное молоко активных веществ препарата в следовых количествах, никаких других неблагоприятных эффектов у младенцев, находящихся на грудном вскармливании, не наблюдалось
Карбенициллин	Безопасность применения при беременности и в период лактации (грудного вскармливания) не установлена
Оксациллин	При беременности и в период лактации назначают только по жизненным показаниям. Применение препарата при беременности и в период лактации возможно только в том случае, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Выделяется с грудным молоком, поэтому при необходимости назначения препарата в период лактации следует прекратить грудное вскармливание

Пиперациллин	С осторожностью применяют при беременности. Применение при беременности и в период лактации возможно только в том случае, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода
<i>Цефалоспорины I поколения</i>	
Цефазолин	Проникает через плацентарный барьер. В грудном молоке определяются низкие концентрации цефазолина. Применение при беременности и в период лактации оправдано лишь в тех случаях, когда ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода или ребенка
Цефалексин	Применение при беременности и в период лактации возможно только в том случае, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. При необходимости назначения в период лактации следует прекратить грудное вскармливание

Глава 5

КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ВЫБОРА ВИТАМИНОВ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

Возрастающее потребление лекарственных средств (ЛС) все больше становится нормой жизни общества. Частые врачебные вмешательства (в том числе фармакотерапия) в такой естественный процесс, как беременность, обусловлены и тем, что в детородный период вступает поколение с невысокими показателями здоровья (наличие хронической патологии, высокая восприимчивость к инфекциям). Во всем мире наблюдаются снижение уровня здоровья женщин детородного возраста и увеличение возрастных первородящих.

Большинство женщин получают различные группы ЛС в период беременности; как правило, речь идет не об одном, а нескольких ЛС, назначаемых одновременно. Приблизительно 1/3 всех беременных принимают ЛС в I триместре.

Тактика

К основным принципам фармакотерапии беременных относятся клиническая эффективность и доказанная безопасность. Полипрагматизацией для беременных является прием не 5 и более, а 3–4 ЛС. Попадая в организм человека, ЛС подвергаются химическим превращениям, образуют многочисленные производные, каждое из которых может вмешиваться в различные этапы обмена веществ. Назначая лекарственную терапию беременной, следует помнить о том, что ожидаемая польза от лекарственной терапии всегда должна превышать потенциальный вред для будущего ребенка. В тех случаях, когда терапевтическая выгода от применения ЛС превышает потенциальный риск, врач осознанно принимает решение в пользу лечебного воздействия.

Потребности

В период беременности и грудного вскармливания существенно возрастает потребность в витаминах и минеральных веществах. Условием полноценного развития плода является достаточное поступление в организм матери аминокислот, нуклеотидов, углеводов, жирных кислот вместе с витаминами и минералами. Их недостаток (особенно на ранних сроках беременности) может отрицательно ска-

заться на течении беременности, здоровье матери и будущего малыша. Потребность организма женщины в витаминах начинает увеличиваться даже при физиологически протекающей беременности и не всегда может быть полноценно компенсирована за счет продуктов питания. Потребление с продуктами питания витаминов и микроэлементов не обеспечивает реальные адекватные потребности в последних при беременности и лактации.

Фолиевая кислота. Доказана необходимость дотаций фолиевой кислоты (В9) для профилактики дефектов развития плода (дефект нервной трубки, пороки сердца, почек, расщелины верхнего неба). Фолиевая кислота обеспечивает необходимую скорость роста и развития плода; дефицит фолиевой кислоты при беременности существенно повышает риск развития у плода врожденных пороков развития (ВПР) – дефектов нервной трубки, гидроцефалии, анэнцефалии, а также гипотрофии и недоношенности. Фолиевая кислота – важный компонент витаминно-минеральных комплексов для беременных.

Следствием дефицита фолата могут быть возникновение анемии, увеличение частоты токсокозов, отслойка плаценты, недонашивание, такие пороки развития, как заячья губа и волчья пасть. Фолиевая кислота назначается всем беременным вне зависимости от характера их питания. Если у женщины в прошлом уже рождался ребенок с одним из дефектов или в семье ранее были случаи подобных заболеваний, дозировку витамина необходимо увеличить. Показано защитное влияние мультивитаминных комплексов с фолиевой кислотой в периконцепционном периоде для профилактики повторных случаев такого порока развития лицевого черепа, как «заячья губа». Фолиевая кислота усваивается лучше, чем ее природный аналог (фолат). Результаты рандомизированного двойного слепого контролируемого исследования применения Элевита Пронаталь (лекарственный препарат, содержащий 12 основных витаминов, 4 минерала и 3 микроэлемента), содержащего 800 мкг фолиевой кислоты, показали достоверное снижение общего уровня ВПР, в том числе дефектов нервной трубки, в группе приема Элевита (относительный риск 0,53; 95% доверительный интервал 0,35–0,70).

Витамин В₂. Установлена связь между недостатком витамина В₂ (рибофлавина) и внутриутробной гибелью плода, неукротимой рвотой, снижением лактации. Витамин В₂ имеет большое значение при формировании костного скелета, мышц, нервной системы. Дефицит вызывает поражение глаз, кожи, задержку роста плода. Для бере-

менных суточная потребность в рибофлавине составляет 1,6–2,1 мг/сутки, для кормящих – 1,8–2,3 мг/сутки.

Витамин А. Суточная доза витамина А (ретинол) не должна превышать 2500 МЕ. Его тератогенное действие (анэнцефалия, расщепление твердого неба, урогенитальная патология) доказано в дозе 24000–30000 МЕ/сутки. Беременным не рекомендуется злоупотреблять такой пищей, как печень, рыбий жир, пищевые добавки с большим количеством витамина А. При планировании беременности необходимо учитывать, что при лечении высокими дозами витамина А беременность лучше планировать не ранее чем через 6 месяцев после окончания приема препарата ввиду его способности к кумуляции.

Витамин С. Витамин С (аскорбиновая кислота) улучшает усвоение железа в пищеварительном тракте. Беременным рекомендуется увеличить дневную дозу до 70–100 мг, а в период кормления грудью – до 100 мг. Особенно витамин С необходим в последний триместр беременности. Дефицит витамина С в организме матери может привести к анемии, повышению проницаемости сосудов, что способствует развитию кровоизлияний в кожу, суставы, кровоточивости десен, а также преждевременному прерыванию беременности. При избытке аскорбиновой кислоты отмечено увеличение заболеваний почек и патологических состояний беременности. В то время как мать усиленно потребляет витамином С, уровень этого же витамина снижается в крови новорожденного и вызывает угрозу кровоточивости. В Великобритании рекомендуемые дозы снижены до 60 мг/сут, в США – не более 75 мг/сут.

Витамин Е. Потребность для витамина Е (альфа-токоферол) составляет 10 МЕ. В то время как в отечественных и иностранных препаратах его содержание значительно отличается (глутамевит – 20 МЕ, гендевит – 5 МЕ, матерна – 30 МЕ). Оптимальную дозу содержат Прегнавиг-Ю и Элевит Пронаталь (15 МЕ). Передозировка витамина Е нежелательна, поскольку может вызвать геморрагические осложнения в органах вследствие нарушения функции тромбоцитов.

Витамин D. Потребность беременных в витамине D составляет 600 МЕ/сутки. При индивидуальной коррекции можно прибегнуть к продуктам питания, богатым витамином D, или поливитаминым препаратам.

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Выберите один правильный ответ.

1. ЗНАЧИМЫМИ ДЛЯ ФОРМИРОВАНИЯ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ ПОСЛЕ ОПЛОДОТВОРЕНИЯ СЧИТАЮТСЯ СРОКИ БЕРЕМЕННОСТИ
 - 1) 3–6 недель
 - 2) 7–9 недель
 - 3) 10–12 недель

2. ПРЕДИМПЛАНТАЦИОННЫЙ ПЕРИОД РАЗВИТИЯ НАЧИНАЕТСЯ С МОМЕНТА
 - 1) внедрения бластоцисты в децидуальную оболочку
 - 2) оплодотворения яйцеклетки
 - 3) индкации плодного яйца

3. РЕЗКОЕ ПОВЫШЕНИЕ ПОТРЕБЛЕНИЯ КИСЛОРОДА ЗАРОДЫШЕМ ПРОИСХОДИТ В СРОКИ
 - 1) 5–6 дней
 - 2) 7–8 дней
 - 3) 9–11 дней

4. СТАДИЯ ОРГАНОГЕНЕЗА И ПЛАЦЕНТАЦИИ ВНУТРИУТРОБНОЙ ЖИЗНИ ЗАВЕРШАЕТСЯ В СРОКИ
 - 1) 1–2 месяца
 - 2) 3–4 месяца
 - 3) 5–6 месяцев

5. НА РАННИХ ЭТАПАХ ОНТОГЕНЕЗА У ПЛОДА ОТСУТСТВУЮТ ЗАЩИТНЫЕ РЕАКЦИИ СО СТОРОНЫ СЛЕДУЮЩИХ СИСТЕМ
 - 1) нервной и сердечно-сосудистой систем
 - 2) пищеварительной системы
 - 3) выделительной функции почек

6. ПОРОКИ РАЗВИТИЯ НЕРВНОЙ ТРУБКИ ПОД ВЛИЯНИЕМ ТЕРАТОГЕННЫХ ФАКТОРОВ ВОЗНИКАЮТ В СРОКИ ПОСЛЕ ОПЛОДОТВОРЕНИЯ ДО
 - 1) 15-го дня
 - 2) 22–28-го дня
 - 3) 34–38-го дня

7. АНТИБИОТИК, НЕ ОБЛАДАЮЩИЙ ЭМБРИОТОКСИЧЕСКИМИ И ФЕТОПАТИЧЕСКИМИ СВОЙСТВАМИ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ, – ЭТО

- 1) цефалексин
- 2) цефрадин
- 3) амоксициллин

8. ПЛОДОВО-ПЛАЦЕНТАРНАЯ СИСТЕМА ОБЛАДАЕТ СЛЕДУЮЩИМ КОМПЕНСАТОРНЫМ МЕХАНИЗМОМ

- 1) сниженная способность утилизации кислорода.
- 2) преобладание анаэробных процессов метаболизма
- 3) меньший минутный объем сердца и скорость кровотока плода

9. ПРОЦЕССЫ МЕТАБОЛИЗМА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В ПЕЧЕНИ ПЛОДА НАЧИНАЮТСЯ В СРОКИ БЕРЕМЕННОСТИ

- 1) 14–25 недель
- 2) 28–30 недель
- 3) 32–34 недель

10. ПЛАЦЕНТА ДОСТИГАЕТ ПОЛНОЙ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ЗРЕЛОСТИ К СРОКУ БЕРЕМЕННОСТИ

- 1) 36 недель
- 2) 37 недель
- 3) 38–40 недель

11. ОПАСНЫМ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ СЧИТАЕТСЯ АНТИМИКОТИК

- 1) флуконазол
- 2) клотримазол
- 3) миконазол

12. ПРЕПАРАТОМ ВЫБОРА ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ ЯВЛЯЕТСЯ

- 1) гепарин
- 2) ацетилсалициловая кислота
- 3) фраксипарин

13. ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ ПЛОДА НАЗНАЧАЕТСЯ

- 1) фолиевая кислота
- 2) витамин А
- 3) витамин В₁₂

14. ВИТАМИН, УЛУЧШАЮЩИЙ УСВОЕНИЕ ЖЕЛЕЗА В ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОМ ТРАКТЕ, – ЭТО

- 1) витамин Е
- 2) аскорбиновая кислота
- 3) рибофлавин

15. ВИТАМИН, ИМЕЮЩИЙ БОЛЬШОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПРИ ФОРМИРОВАНИИ КОСТНОГО СКЕЛЕТА МЫШЦ И НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ, – ЭТО

- 1) холин
- 2) рибофлавин
- 3) ретинол

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

Задача № 1

Женщина обратилась к врачу акушеру-гинекологу для направления на прерывание беременности по медицинским показаниям, мотивируя свой визит тем, что в первую неделю после зачатия, не зная о наступившей беременности, прошла курс лечения обострения хронического гайморита, включавшего препараты, противопоказанные при беременности.

Акушерский анамнез: беременность четвертая, ранее было 2 нормальных родов (последние роды 1,5 года назад). В предшествующие визиту в женскую консультацию 4 месяца регулярные менструальные выделения отсутствовали.

Состояние женщины удовлетворительное, гемодинамические показатели нормальные. При физикальном обследовании обнаружена матка, величина которой соответствует 16 неделям беременности. Слизистая влагалища и шейки матки цианотична, имеет место гиперпигментация околососковых кружков молочных желез.

1. *Какой эффект на внутриутробное развитие может оказать прием лекарственных препаратов будущей матерью в первую неделю после зачатия?*
 - а) *тератогенный*
 - б) *фетопатический*
 - в) *эмбриотоксический*

2. *Какой из методов медицинской визуализации должен быть применен для исключения аномалий развития плода?*
 - а) *ультразвуковое исследование*
 - б) *спиральная компьютерная томография*
 - в) *магнитно-резонансная томография*

3. *Показано ли пациентке прерывание беременности по медицинским показаниям?*
 - а) *показано, потому что возможно рождение плода с тяжелыми аномалиями развития*
 - б) *не показано, потому что беременность прогрессирует соответственно дате последних месячных*
 - в) *показано, потому что имеет место высокий риск рождения плода с хромосомной патологией*

Задача № 2

У женщины, имеющей правильно развивающуюся беременность сроком 28 недель, пальпаторно обнаружено очаговое образование в правой молочной железе. При ультразвуковом исследовании в молочной железе подтверждено наличие объемного образования диаметром 3 см без четких контуров. Врачом-онкологом пациентке предложено проведение дополнительного обследования – рентгеновской маммографии. Беременная обратилась к врачу-акушеру-гинекологу для определения возможных рисков рентгеновского излучения на плод.

- 1. Какой повреждающий эффект на развитие плода может оказать использование лучевых методов диагностики экстрагенитальной патологии в последний триместр беременности?*
 - а) тератогенный*
 - б) фетопатический*
 - в) эмбриотоксический*
 - г) повреждающий эффект отсутствует*

- 2. Можно ли рекомендовать пациентке проведение однократного рентгеновского обследования во время беременности?*
 - а) невозможно, поскольку опасность повреждения плода превышает диагностическую ценность метода*
 - б) исследование можно отсрочить и выполнить после родоразрешения*
 - в) исследование можно рекомендовать, поскольку лучевая экспозиция менее 5 РАД безопасна для плода*

ОТВЕТЫ К ТЕСТОВЫМ ЗАДАНИЯМ

Номер задания	Номер ответа
1	1
2	2
3	3
4	2
5	1
6	2
7	3
8	2
9	1
10	1
11	1
12	3
13	1
14	2
15	2

ОТВЕТЫ К СИТУАЦИОННЫМ ЗАДАЧАМ

Номер задания	Номер ответа
1	1в, 2а, 3б
2	1г, 2в

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Антибактериальная терапия. Практическое руководство / Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. – М.: РЦ «Фармединфо», 2000. – 190 с.
2. Шефер К. Лекарственная терапия в период беременности и лактации [Текст]: пер. с нем. / К. Шефер, Х. Шпильманн, К. Феттер. – М. : Логосфера, 2010. – 767 с.
3. Scheinfeld N.S., Davis A. Teratology and Drug Use During Pregnancy. – 2004. – April 11. – <http://www.emedicine.com/med/topic3242.htm>
4. Anderson R.N. Deaths: leading causes for 2000 // Natl. Vital. Stat. Rep. – 2002. – Sep. 16. – V. 50 (16). – P. 1-85.
5. Fitzgerald M. Sick and pregnant: treatment of common episodic illness // Program and abstracts of the National Conference for Nurse Practitioners (7-10 November 2001. – Washington, DC, 2001.
6. Edmunds M.W., Mayhew M.S. Pharmacology for the Primary Care Provider. – Baltimore, Md: Mosby, 2000. – 115 p.
7. Weiss S.R. Prescription Medication Use in Pregnancy // Medscape Pharmacotherapy. – 2000. – V. 2 (2).

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	3
Глава 1. «КРИТИЧЕСКИЕ ПЕРИОДЫ» ЭМБРИОГЕНЕЗА	5
Глава 2. ЗНАЧЕНИЕ ПЛАЦЕНТАРНОГО БАРЬЕРА В НАРУ- ШЕНИЯХ РАЗВИТИЯ ЭМБРИОНА И ПЛОДА ПОД ДЕЙСТВИЕМ ФАКТОРОВ ВНЕШНЕЙ СРЕДЫ.....	14
Глава 3. ВЛИЯНИЕ ВРЕДНЫХ ФАКТОРОВ НА ПЛОД	19
Глава 4. ВЛИЯНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА ПЛОД	29
Глава 5. КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ВЫБОРА ВИТАМИНОВ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ	48
Тестовые задания	51
Ситуационные задачи	54
Ответы к тестовым заданиям	56
Ответы к ситуационным задачам	57
Рекомендуемая литература	57

Учебное издание

Кривоногова Татьяна Сергеевна
Михеенко Галина Александровна
Михалев Евгений Викторович
Белоусова Тамара Владимировна
Желев Виктор Александрович

ВЛИЯНИЕ ВРЕДНЫХ И ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА ПЛОД

Учебное пособие

Под редакцией Т.С. Кривоноговой

Редактор И.А. Зеленская
Технический редактор И.Г. Забоенкова
Обложка С.Б. Гончаров

Издательство СибГМУ
634050, г. Томск, пр. Ленина, 107
тел. 8(3822) 51-41-53
E-mail: otd.redaktor@ssmu.ru

Подписано в печать 14.03.18
Формат 60x84 $\frac{1}{16}$. Бумага офсетная.
Печать цифровая. Гарнитура «Times». Печ. л. 3,6. Авт. л. 2,6.
Тираж 50 экз. Заказ №

Отпечатано в Издательстве СибГМУ
634050, Томск, ул. Московский тракт, 2
E-mail: lab.poligrafii@ssmu.ru