

УДК 611/612

Вероятность рождения детей с врожденными аномалиями при применении лекарственных средств во время беременности

1.Кутузова Лилиана Алексеевна

Доцент, кандидат медицинских наук. Медицинская Академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО КФУ им. В.И. Вернадского. Россия, г. Симферополь

2.Тихонова Елизавета Викторовна

Студент 2 курса 1-ого медицинского факультета. Медицинская Академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО КФУ им. В. И. Вернадского. Россия, г. Симферополь

3.Самитдинова Севиля Решатовна

Студент 2 курса 1-ого медицинского факультета. Медицинская Академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО КФУ им. В. И. Вернадского. Россия, г. Симферополь

Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского»; Российская Федерация, Республика Крым, 295051, г.Симферополь

4.Шкадова Марина Геннадьевна

Ассистент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины). Медицинская Академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО КФУ им. В. И. Вернадского. Россия, г. Симферополь, бульвар Ленина, 5/7

Известно, что в мире 1% врожденных аномалий и выкидышей были спровоцированы воздействием лекарственных препаратов [3]. Бесконтрольный прием лекарств, неправильное их комбинирование, незнание побочных действий того или иного препарата приводят к возникновению пороков развития у детей. По статистике более 80% женщин в России во время беременности принимали лекарственные препараты [7]. Из них очень большое количество занимались самолечением, вычитав статьи на сайтах в Интернете, на форумах или по рекомендациям своих знакомых. Данная проблема диктует тщательное обоснование и резюмирование негативного влияния и возможности комбинирования лекарственных препаратов на зародыш, а затем плод. Требуется более глубокое изучение определенных групп лекарств, оказывающих пагубное воздействие на плод, вызывая его гибель на ранних стадиях беременности. Цель: изучить проблемы негативного влияния лекарственных препаратов на организм беременной женщины, на развитие зародыша в период беременности, поскольку в данный период неправильный прием лекарств ведет к необратимым органическим и функциональным изменениям плода беременной.

**Ключевые слова:** Лекарственные препараты, беременность, первый, второй, третий триместр, пагубное воздействие, тератогенность, эмбриотоксичность.

The probability of the birth of children with congenital anomalies in the use of drugs during pregnancy

1.Kutuzova Liliana Alekseevna

Associate Professor, Candidate of Medical Sciences. Medical Academy named after SI Georgievsky FGAOU VO KFU them V.I. Vernadsky. Russia, Simferopol

2.Tikhonova Elizaveta Viktorovna

Second year student of the 1st medical faculty. Medical Academy named after SI Georgievsky FGAOU VO KFU them V.I. Vernadsky. Russia, Simferopol

3.Samitdinova Sevila Reshatovna

Second year student of the 1st medical faculty. Medical Academy named after SI Georgievsky FGAOU VO KFU them V.I. Vernadsky. Russia, Simferopol

4. Shkadova Marina Gennadevna

Assistant of the Department of therapy, gastroenterology, cardiology and General medical practice (family medicine). Medical Academy named after SI Georgievsky FGAOU VO KFU them V.I. Vernadsky. Russia, Simferopol

**It is known that in the world 1% of congenital anomalies and miscarriages were provoked by drugs [3]. Uncontrolled use of drugs, their wrong combination, ignorance of the side effects of a drug lead to malformations in children. According to statistics, more than 80% of women in Russia took drugs during pregnancy [7]. Of these, a very large number were self-medicating, reading articles on sites on the Internet, on forums or on the recommendations of their friends. This problem dictates a thorough justification and summary of the negative impact and the possibility of combining drugs on the embryo, and then the fetus. Requires a more in-depth study of certain groups of drugs that have a detrimental effect on the fetus, causing its death in the early stages of pregnancy.**

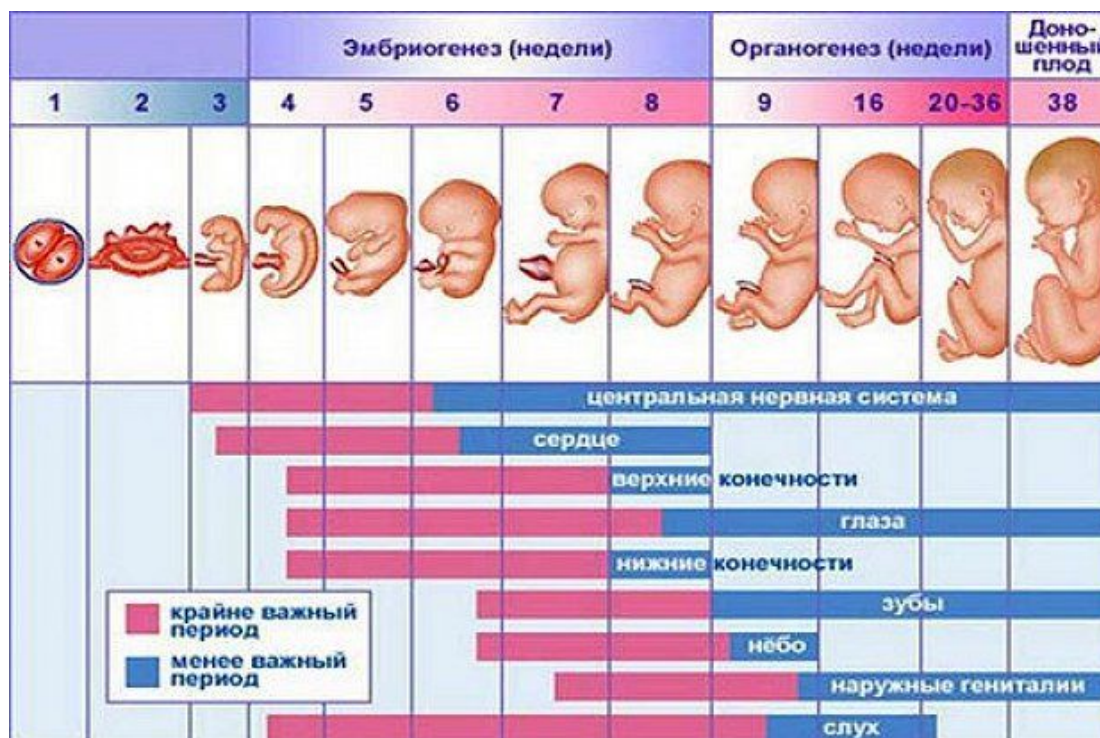
**Objective: to study the problems of the influence of drugs on the body of a pregnant woman, on the development of the embryo during the pregnancy, because in this period, improper medication leads to irreversible organic and functional changes in the fetus of a pregnant woman.**

**Key words: Drugs, pregnancy, first, second, third trimester, adverse effects, teratogenicity, embryotoxicity.**

Врожденные аномалии у детей имеют широкий этиологический спектр. В настоящее время актуальность проблемы высока как на всем земном шаре, так и в России. Статистически частота врожденных пороков развития в России составляет 5-6 случаев на 1000 детей, тогда как в странах Европы 3-4 случая на 1000 родов. В настоящее время медицина не до конца выяснила причины врожденных аномалий у детей. Известно, что 10% врожденных пороков вызваны хромосомными и генетическими изменениями, 1% пороков вызваны действием лекарственных препаратов, в остальных 89% случаев изменения повлекли иные факторы. Путем рандомизированного исследования в странах мира лекарственные препараты во время беременности принимали более 80% опрошенных по данным Всемирной организации здравоохранения[2, 5]. Лекарства, которые выписывают доктору беременным, необходимы для нормального протекания беременности и развития здорового ребенка. Однако, есть определенный процент женщин, которые прибегают к самолечению, не выполняя указания врача. Во время беременности выделяют 3 триместра, в каждом из которых бесконтрольный и неправильный прием лекарственных средств может привести к врожденным порокам развития. Анализируя периоды беременности можно отметить, что отклонения от нормы будущего ребенка связаны с приемом лекарственных препаратов. Так, в первый триместр беременности, с 1-ой по 12-13-ю гинекологическую неделю, зародыш претерпевает ряд

изменений, среди которых образование наружных половых органов, появляется точечно окостенение в хрящевом скелете, а также начинают функционировать мышцы, происходит окончание формирования плаценты[3]. (Рис.1) Во время 1-2 недели беременности, которые являются критическим периодом, эмбрион чувствителен к действию лекарств и при неправильном их приеме может произойти внутриутробная смерть зародыша. Второй триместр беременности длительностью с 14-ой по 26-ю гинекологическую неделю отличается относительным спокойствием, для этого периода характерно совершенствование органов и систем органов, которые начали закладываться в первом триместре. Третий триместр продолжается с 27-ой недели до родов. На данном этапе происходит формирование плода в плаценте. Происходит совершенствование нервной системы, почек, печени, органов чувств. Развиваются дыхательный, глотательный рефлексы. Плод набирает массу и активно растет в длину [3]. (Рис.1)

Рис.1 Внутриутробное развитие



Различают 3 вида патологических вариантов воздействия лекарственных средств на развитие плода: эмбриотоксический, тератогенный, фетотоксический.

Эмбриотоксическое действие лекарственных препаратов, возникающее в первые 2-3 недели беременности, отмечается в негативном влиянии на зиготу и бластоцисту. Как следствие, может возникнуть гибель плода или морфофункциональные нарушения клеточных систем. Среди препаратов, которые вызывают эмбриотоксическое действие выделяют противоопухолевые средства, противосудорожные препараты, никотин, эстрогены, гестогены, минералокортикоиды, антибиотики, сульфаниламиды, мочегонные

препараты. (Табл. 1)

Тератогенные эффекты, возникающие с 3 недели эмбриогенеза, вызывают нарушения биохимического, морфологического и функционального характера. Действие зависит от химической структуры, способности проникать через плаценту, дозировки препарата и скорость выведение лекарства из организма матери. По опасности препараты с тератогенными эффектами делятся на 3 группы: препараты, высоко опасные для плода, их употребление категорически запрещается даже за 6 месяцев до беременности, лекарства с определенной тератогенной опасностью, препараты, вызывающие отклонения при наличии определенных условий, например, высокий возраст беременной женщины, дозы применяемых лекарств [6]. Препараты с тератогенными эффектами являются наиболее опасными, так как они действуют на плод во время гистогенеза и органогенеза. Таким образом нарушение дифференцировки тканей может привести к порокам опорно-двигательной системы, а также внутренних органов. К таким средствам относятся: противосудорожные средства, препараты половых гормонов, антибиотики, антикоагулянты, анальгетики, антидепрессанты, противомаларийные и противоопухолевые средства. Также известно, что прием ретиноидов, которые оказывают тератогенный эффект, вызывал врожденные аномалии развития, даже если курс лечения был завершен до начала беременности. (Табл. 1) [2,7].

Фетотоксическое действие наблюдается с 14-ой по 38-ую неделю беременности. Вызывают дисфункцию жизненно-важных систем органов. Примеры препаратов: аминогликозидные антибиотики, бета-адреномиметики и т.д. (Табл. 1) [2,7] Лекарственные препараты проникают в организм плода через систему «мать-плацента-плод». Безусловно, самым важным органом во время беременности является плацента. Она служит своеобразным барьером между организмом матери и плода. Изначально толщина плаценты достигает 25мм, но ближе к завершению беременности плацента становится заметно тоньше, ее толщина достигает 2 мм. Этот факт способствует более легкому проникновению лекарств через плацентарный барьер в кровь плода. Также на ослабление плацентарного барьера влияют различные заболевания, например, сахарный диабет. Способность к проникновению различных веществ через плаценту обусловлена различными факторами, среди которых морфофункциональное состояние плаценты, плацентарный кровоток, физико-химическая характеристика лекарственных веществ и т.д. Известно, что большей проницаемостью через плаценту обладают низкомолекулярные вещества. Проникновение различных веществ через плаценту возможно различными путями, среди которых пиноцитоз, диффузия, активный транспорт. После проникновения лекарственного препарата происходит его дальнейшее попадание в пупочную вену,

поэтому препарат достигает главных органов, например, сердце и мозг, минуя печень. Также важной проблемой является то, что некоторые препараты могут несколько раз циркулировать по организму плода, вызывая у него больший риск возникновения аномалий и пороков [8].

Таблица 1. Влияние лекарственных препаратов на развитие плода в первом, втором и третьем триместре беременности [4,5,9].

Название лекарственных препаратов	Влияние лекарственных препаратов на плод		
	I триместр (1-13 нед.)	II триместр (14-26 нед.)	III триместр (27 нед.-до родов)
<b>Противоопухолевые препараты:</b>			
Мекраптопурин, Пури-Нетол	Ведет к изменениям лицевого черепа(особенно опасен на третьем триместре)		
Азатиопирин	Стеноз дыхательной системы, полидактилия		
Хлорамбузин	Угнетение функции яичников и сперматозоидов	Нарушение функций почек у плода	
Бусульфан	Помутнение роговицы глаза		
Метотрексат	Высокий риск гибели плода		Применение данного препарата ведет к аномалиям опорно-двигательного аппарата, возможна смерть плода
<b>Противосудорожные препараты:</b>			
Фенобарбитал	Аномалии развития органов брюшной полости, лица, черепа, сердца, кистей рук, задержка умственного развития		У новорожденного наблюдается анемия и нарушение слуха
Фенитоин	Риск развития кровотечения у плода		
<b>Антибиотики:</b>			
Тетрациклин Дифенин Гексамидин	Токсически влияет на печень, накапливается в костной ткани, нарушение минерализации костной ткани и формирования скелета		Проникает в костную ткань и зубы, они обретают желтую окраску
Левомецитин	Малокровие плода, периферический сосудистый коллапс. На ранних сроках провоцирует выкидыш		
Канамицин и Гентамицин	Поражение органов слуха		
Стрептомицин	Оказывает нефротоксическое и	Поражение органов слуха и последующая глухота у новорожденного	

	ототоксическое действие	
Бисептол	Поражение головного мозга	
Нитрофураны	Разрушение эритроцитов у плода	
<b>Анальгетики:</b>		
Аспирин, Упсарин	У беременной - отслойка плаценты	Негативное Воздействие на рост плода, Внутричерепное кровоизлияние, закрытие протока артерии плода, недостаточное развитие легких вероятность рождения недоношенных детей
Индометацин	Пороки дыхательной и сердечно-сосудистой системы	
<b>Противомалярийные препараты:</b>		
Хлорохин	Аномалии зрения, слуха, психического развития	
Хинин	Тромбоцитопения	
<b>Антидепрессанты:</b>		
Имипрамин	Дефект конечностей, дыхательной системы	
Нортпритилин	Цианоз, артериальная гипотензия	Нарушение функции легких, посинение кожи, Тремор верхних конечностей, задержка мочи
<b>Гормоны и их аналоги:</b>		
Тиамазол, йодиды	Приводят к образованию тромба, задержке умственного развития, гипотиреозидизм	
Эпистерон, норэтистерон, ацетомепрегенол	Нарушение нормального функционирования половых желез у плода женского рода, в дальнейшем наблюдается вторичное проявление половых признаков мужчин	
Эстрогены	Феминизация	
Глюкокортикоиды	Расщепление неба, недостаточность надпочечников	
Толбутамид, глибенкламид	Ацидоз	
<b>Противогрибковые препараты:</b>		
Кетоконазол	Вызывает аномалии развития конечностей у плода	
Флуконазол	Оказывает эмбриотоксическое действие	
Итраконазол	Нарушение формирования конечностей	
<b>Противомигренозные препараты:</b>		
Триптаны	Оказывают abortивный эффект	
<b>Наркозные средства:</b>		
Галотан	Обладает abortивным действием	
<b>Антитиреоидные препараты:</b>		
Тимазол	Развитие гипотиреоза у плода	
<b>Снотворные препараты:</b>		
Мепробамат	Дефекты сердца, аномалии диафрагмы.	

Наиболее яркое проявление тератогенного эффекта проявил Талидомид, известный всему миру как «талидомидная трагедия», в результате которой погибло огромное число плодов. Данный препарат поступил в продажу, в 1957 году в Германии. Был рекомендован для беременных от токсикоза и предродовых беспокойств. К 1961 году количество младенцев с врожденными уродствами значительно увеличилось. По статистике, 40 % детей, которые были рождены после приема данного препарата, не прожили более года. По различным данным, в результате использования тамидомида, как седативного успокаивающего препарата, около 40 тысяч человек получили периферический неврит, около 12 тысяч детей появились на свет с явными физическими отклонениями, которые остались инвалидами на всю жизнь. В данный момент этот препарат применяется при лечении онкологических заболеваний, а также проказы[10].

Проанализировав данный вопрос, можно сделать вывод о том, что проблема патологий основана на том, что беременные женщины не прислушиваются к указаниям врача, подвергая тем самым большой опасности своего будущего ребенка, а также и свою жизнь. Для того чтобы сохранить свое здоровье, а также здоровье ребенка существуют рекомендации, гласящие о том, что не следует заниматься самолечением; необходимо употреблять в пищу только экологически чистые продукты; проводить контроль пищевых продуктов; режима дня, психологического статуса, принимать лекарства только по назначению лечащего врача, отказаться от табакокурения и употребления алкогольных напитков.

Список литературы:

1. Журнал Национального научного центра хирургии им. А.Н. Сызганова, 2012 г.
2. Ушкалова, Е. А. Проблемы безопасности применения лекарственных средств во время беременности и кормления грудью / Е. А. Ушкалова, О. Н. Ткачева, Н. А. Чухарева // *Акушерство и гинекология*. — 2011. — № 2. — С. 4–7.
3. Черний, В. И Антибиотикотерапия в акушерстве: безопасность применения при беременности и лактации / А. Н. Колесников, И. В. Кузнецова, Т. П. Кабанько // *Новости медицины и фармации [Электронный ресурс]*. — 2009. — № 271. Режим доступа: <http://novosti.mifua.com/archive/issue-7839/article-7850/>.
4. Koren G., Pastuszak A., Ito S. Drugs in pregnancy. In the book: *Maternal-fetal toxicology*. — New York-Basel, 2001. — P. 37–56.
5. Briggs G. G., Freeman R. K., Yaffe S. J. *Drugs in pregnancy and lactation*. — Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA, 2005. — 1858 p.
6. Briggs G. G., Freeman R. K., Yaffe S. J. *Drugs in pregnancy and lactation*. Ninth ed. — Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA, 2011. — 1703 p.
7. Белозерцев Ю.А., Кривошеева Е.М., Белозерцева Н.П. *Токсическое действие лекарственных препаратов на плод и эмбрион: учеб. пособие. Чита: ИИЦ ЧГМА, 2006. 53 с*
8. *Клиническая фармакология* / под ред. В.Г. Кукеса. М.: ГЭОТАР; Медицина, 1999. 936 с.
9. Первое всероссийское фармакоэпидемиологическое исследование «Эпидемиология использования лекарственных средств у беременных»: основные результаты / О. Н. Ткачева [и др.] // *Акушерство и гинекология*. — 2011. — № 2. — С. 4–7.
10. Sheryl Gay Stolberg. Thalidomide Approved to Treat Leprosy, With Other Uses Seen (17 July 1998).