

УДК 616-007-053.1:311.3(575.2)(04)

АНАЛИЗ ФАКТОРОВ РИСКА ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ

3.3. Громова – канд. мед. наук, доцент

Рассмотрена классификация врожденных пороков развития у жителей г. Бишкек с 1997 по 2007 г., приведены количественные показатели пороков различных систем. Прослежены взаимосвязи между развитием пороков и их причинами.

Ключевые слова: врожденные пороки развития; факторы риска; мультифакториальный генез.

Врожденные пороки развития – совокупность отклонений от нормального строения организма, возникающих в процессе внутриутробного развития под действием разнообразных внутренних (наследственность, гормональные нарушения, биологическая неполноценность половых клеток) и внешних (ионизирующее облучение, вирусная инфекция, недостаток кислорода, воздействие некоторых химических веществ) факторов [1].

До настоящего времени врожденные пороки развития (ВПР) плода остаются актуальной проблемой перинатологии, занимая второе место в структуре перинатальной смертности. Несмотря на многовековую историю изучения, многие вопросы этиологии ВПР в настоящее время недостаточно изучены [2].

Среди множественных пороков развития выделяют: синдромы, аномалии, ассоциации и комбинации патогенетических состояний. По своему происхождению синдромы подразделяются на 3 категории: хромосомные и генные ненормальности; среди генных синдромов выделяют синдромы с известными и неизвестными биохимическими дефектами, а также мультифакториальные синдромы, обусловленные вредным воздействием факторов окружающей среды.

В одних случаях ВПР отражают характер изменения структуры одного органа (расщепление твердого неба), в других случаях название ВПР уже освещено веками (карликовость), большое количество врожденных синдромов носит имена своих первооткрывателей (синдром Дауна, синдром Лоуренса-Муна-Барде-Бидля). В последние годы в результате использования новых диагностических технологий появились названия, в основе которых лежат вскрытые генетические, хромосомные или другие дефекты (фенилкетонурия, гомоцистинурия) [3].

Факторами риска ВПР являются причины, которые нарушают эмбриогенез, воздействуя на плод в течение беременности. Эффект тератогенных факторов обусловлен влиянием на гистогенез, органогенез, рост и развитие плода. Факторы риска подразделяются на эндогенные (мутагены, эндокринные заболевания матери, аномалии половых клеток, возраст родителей) и экзогенные (физические, химические, биологические) [3].

Пороки развития относятся к полигенным болезням, экзогенные факторы которых включают сахарный диабет, дефицит фолиевой кислоты. Употребление таких гормонов, как прогестерон и эстроген, в больших дозах может вызывать нежелательные последствия у плода, как например, анэнцефалии и спина бифида. Прием лекарственных препаратов также может привести к формированию пороков развития. Так, длительный прием глюкокортикоидов в больших дозах во время беременности приводит к расщелине твердого неба, недостаточности коры надпочечников, гипогликемии, отставанию умственного развития, внутриутробной гибели плода [6]. При действии метотрексата в 1 триместре беременности возможно формирование дефектов центральной нервной системы, кроветворного аппарата, костной и мочевыделительной систем, так как метотрексат ингибирует фермент метилентетрагидрофолатредуктазу, превращающий фолиевую кислоту в активную форму. Это приводит к генным мутациям за счет уменьшения количества ДНК.

В многочисленных публикациях обсуждается вопрос об участии вирусных инфекций в формировании врожденных пороков развития. Грипп с высокой температурой, перенесенный в течение первых четырех месяцев беременности, увеличивает на 35 % риск возникновения дефектов у плода [4]. Для вирусных инфекций и токсоплазмоза наиболее характерен трансплацентарный путь распространения инфекции, исключение состав-

ляет вирус простого герпеса, заражение при котором также может происходить при контакте плода с инфицированной слизистой родовых путей.

При бактериальной внутриутробной инфекции проникновение патогенов в организм плода может происходить как через инфицированные околоплодные воды, так и трансплацентарно или интранатально.

Известная акушерская аксиома – нет параллелизма между тяжестью инфекционного процесса у матери и плода. Легкая, мало или даже бессимптомная инфекция у беременной может привести к тяжелым поражениям плода и его гибели. Этот феномен в значительной степени обусловлен тропизмом возбудителя (особенно вирусного) к определенным эмбриональным тканям, а также тем, что клетки плода с их высоким уровнем метаболизма являются идеальной средой для размножения микробов. Это объясняет значительное сходство эмбрио- и фетопатий, вызванных разными инфекционными агентами [7].

Путь распространения инфекции непосредственно влияет на локализацию патологического процесса: для инфекции с трансплацентарным путем заражения наиболее характерно поражение головного мозга, глаз, печени.

На сегодняшний день медики признали, что алкоголь является фактором риска. Употребление, даже изредка, больших доз алкоголя может вызывать различные степени нарушения внутриутробного развития плода. Важную роль играет возраст женщины. У матерей старших возрастных групп чаще рождаются дети с геномными мутациями (увеличение трисомий, в том числе синдром Дауна), а у юных отмечаются ВПР бронхолегочной системы. Установлена прямая зависимость между нарастанием частоты некоторых ВПР (расщелина губы и неба) и аутосомно-доминантных наследственных заболеваний (ахондродисплазии) с увеличением возраста отца. Необходимо подчеркнуть, что различные тератогенные факторы всегда вызывают множественные, а не изолированные врожденные пороки развития плода [5].

В связи с ростом ВПР, высокой смертностью и инвалидизацией больных, изучение этого вопроса очень актуально. Целью нашего исследования было выявление часто встречающихся факторов риска при ВПР.

Материал и методы исследований. Был проведен ретроспективный анализ 5006 историй заболеваемости матерей, развития новорожденных и протоколов вскрытия детей в период с 1997 по 2007 год, из которых 1230 (24,5%) детей были с диагнозом ВПР разных органов и систем.

ВПР, как причина мертворождения, были отмечены в 430 случаях, из них 410 умерли антенатально, 20 – интранатально. Детей, умерших до семи суток (ранний неонатальный период), было 442, до 28 (поздний неонатальный) – 142, до одного года (младенческий период) – 156. Факторы риска выявлены на основании анамнестических и клинических данных из историй заболеваемости матерей и родов, развития новорожденных и протоколов вскрытия.

Как видно из рис. 1, 2 с 1997 по 2007 г. отмечается неуклонный рост ВПР.

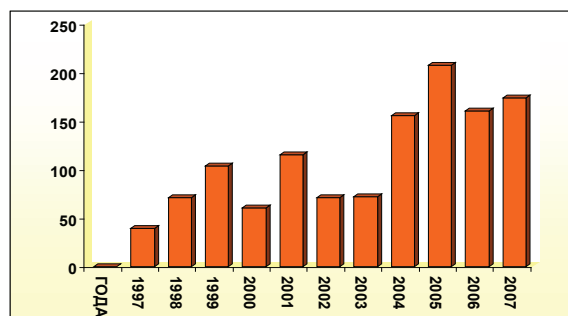


Рис. 1. Динамика роста ВПР с 1997 по 2007 год (по г. Бишкек).

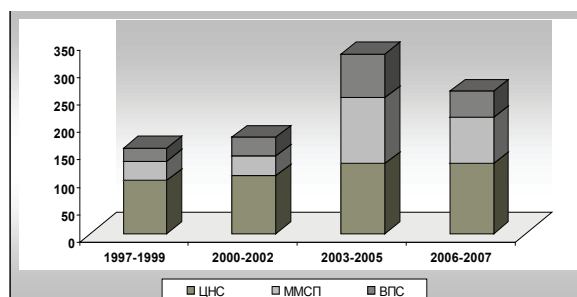


Рис. 2. Соотношение ВПР ЦНС, ВПС и ММСП по годам.

Наибольшее количество составили ВПР ЦНС – 455 (37%), в том числе 330 у мертворожденных. Из них в 41% случаев отмечалась анэнцефалия, в 22,6% – спина бифида, в 21% – гидроцефалия. Второе место заняли множественные многосистемные пороки развития (ММСП) – 22,4% (275 случаев). Далее идут соответственно врожденные пороки сердца (ВПС) – 188, ВПР желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – 110. В ранний и поздний неонатальный периоды причиной смерти чаще всего были ВПР ЦНС, ММСП, далее ВПС, ВПР ЖКТ. У детей же, умерших до одного года, причиной смерти были ВПС и пороки мочеполовой системы – 40 случаев. Наибольшая смертность детей

Факторы риска врожденных пороков развития

Факторы риска	ХФПН	Пороки пуповины	Патология беременности в I триместре		Инфекция уретеритального тракта	Экстрагенитальная патология с персистирующими хроническими инфекциями										Вредные привычки (курение, алкоголь, наркотики)	Прием лекарственных препаратов	Возраст родителей	Наследственная отягощенность	Родственный брак
			Анемия беременных	ОРВИ		Микст инфекции	Хр. пиелонефрит	Хр. тонзиллит	Хр. холецистит	Токсоплазмоз	Заболевания сердца матери	Сахарный диабет	Ожирение	Типо- и гипертиреоз	Rh(-) матери					
ЦНС	288	+		99	112	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		
ММСП	145	+		85	98	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		
ВПС	+		+	74	118	32	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		
ЖКТ	+		+	33	40	12	+													
МПС			+																	
Костной системы и релукционные пороки			+										+							
Мышечной системы			+																	
Бронхо-легочной системы			+																	
Лимфатической системы																				
Лицевого черепа																				
Аморфный плод	+			+	+															
Сиамские близнецы	+				+															

с диагнозом ВПР отмечена в первые сутки жизни (43%). Из общего числа детей, умерших от ВПР (1230), 53% составили девочки (652 случая), 47% мальчики (578 случаев).

Нами было выявлено множество факторов риска у женщин, родивших детей с диагнозом ВПР. Многие женщины имели по несколько факторов риска. Из обследуемых женщин, сельских жительниц было 76%, городских – 24%. В 694 случаях была отмечена экстрагенитальная патология матери, сочетающаяся с различными персистирующими хроническими инфекциями, анемия беременных – в 798. Почти все женщины перенесли во время беременности респираторную вирусную инфекцию – 580 случаев, многие из них болели неоднократно. Инфекция уrogenитального тракта была отмечена в 592 случаях. Среди инфекций наибольший процент заняли: герпетическая инфекция, микоплазмоз, хламидиоз, токсоплазмоз, краснуха, Коксаки-вирусная инфекция. Как факторы риска, курение, алкоголь, наркотики или сочетание их, встречались в 500 случаях. В 148 случаях в анамнезе отмечено бесконтрольное использование лекарственных препаратов; в 80 случаях – наследственная отягощенность; пожилой возраст родителей – в 100 случаях. В 2,5 % случаев наблюдались родственные браки. Патология плаценты и пуповины отмечалась в 825 случаях. Как показали исследования, хроническая фетоплацентарная недостаточность (ХФПН) встречается в большинстве случаев у детей, умерших от ВПР.

Следует обратить внимание на специфичность факторов риска при различных ВПР (рис. 3). Для пороков ЦНС ведущими факторами риска были: анемия, которая диагностирована у большинства женщин, преимущественно, сельской местности и многорожавших. Часть из них социально не обеспечена, многие – неработающие. Не исключено, что в этой ситуации наблюдалась алиментарная белковая недостаточность и дефицит фолиевой кислоты. Почти у всех женщин этой группы при обследовании была обнаружена ХФПН, гиповаскуляризация, облитерационная ангиопатия, что, несомненно, могло послужить причиной недостаточности кровоснабжения и, как следствие, нарушения органогенеза. Далее идут инфекции уrogenитального тракта, острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), перенесенные в ранние сроки беременности. В случаях ВПС, как факторе риска, чаще всего выявлены инфекции уrogenитального тракта, ОРВИ, далее идут пороки пуповины ХФПН. По нашим данным, в генезе

ММСП имеют значения множество факторов риска, что в определенной мере может быть причиной их формирования на различных временных отрезках органогенеза, согласно тератогенному календарю (см. таблицу).

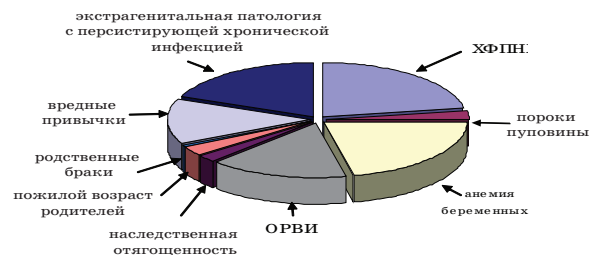


Рис. 3. Факторы риска врожденных пороков развития.

- Выводы**
1. Отмечается неуклонный рост ВПР, в первую очередь, пороков ЦНС.
 2. ВПР являются причиной мертворождения.
 3. Почти в 70% случаев была обнаружена ХФПН, которую мы выделили как фактор риска.
 4. ВПР имеют мультифакториальный генез.
 5. В ранний неонатальный период дети умирали чаще от пороков ЦНС и ММСП, в поздний неонатальный период – от ВПС и ВПР ЖКТ, в младенческий период – от ВПС и пороков мочеполовой системы.

Литература

1. Жученко Л.А. Профилактика врожденных пороков развития // Рос. вестн. акушера-гинеколога. – 2003. – С. 64–66.
2. Савельева Г.М., Сичинова Л.Г., Панина О.Б. и др. // Рос. вестн. перинатал. и педиатр. – 1997. – С. 4–8.
3. Барашнев Ю.И., Бахарев В.А. Диагностика и лечение врожденных и наследственных заболеваний у детей. – М., 2004.
4. Ромеро Р., Пули Д., Дженти Ф. Перенатальная диагностика врожденных пороков развития плода. – М.: Медицина, 1994.
5. Гепте Н.А., Нестеренко О.С., Нагибина Н.С. и др. Пороки развития ЦНС у новорожденных с внутриутробной инфекцией // Педиатрия. – 1999. – №5. – С. 42–44.
6. Айламазян Э.К., Баранов В.С. Перенатальная диагностика наследственных и врожденных болезней. – М.: Медицина, 1995.
7. Макарова О.В., Ковальчук Л.В. Невынашивание беременности, инфекция, врожденный иммунитет. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 1990. – С. 175.