



## THE COLLABORATIVE ON HEALTH AND THE ENVIRONMENT

WWW.HEALTHANDENVIRONMENT.ORG  
[info@healthandenvironment.org](mailto:info@healthandenvironment.org)

### BIRTH DEFECTS

#### Врожденные дефекты и окружающая среда

Бетти Мекдеки, [Birth Defect Research for Children](#)

Тед Шеттлер, доктор медицины, магистр здравоохранения, [Science and Environmental Health Network](#)

Май 2004 г.

#### Что такое врожденный дефект?

По определению организации March of Dimes, "врожденный дефект является аномалией структуры, функции или метаболизма (обмен веществ в организме), которая существует в момент рождения и приводит к физической/психической неполноценности или к смерти" ([MOD](#)). Другое определение (Международная классификация заболеваний, 9-я редакция) ограничивается лишь структурными отклонениями и изменениями. Незначительные структурные врожденные дефекты, такие как папиллома, лишний сосок или рудиментарный лишний палец, не обязательно приводят к неполноценности, хотя они могут быть нежелательными, внешне непривлекательными и могут свидетельствовать о наличии более глубоких причин, которые требуют внимания. Отслеживание частоты врожденных дефектов и понимание их причин дополнительно затрудняется еще и различными определениями самого термина "врожденный дефект".

В отличие от March of Dimes, многие ученые и клиницисты не считают нарушения обмена веществ врожденными дефектами, поскольку многие из таких нарушений могут объясняться наследственными причинами (действие рецессивных генов). Хотя это не делает нарушения обмена веществ менее важными, более узкое определение круга рассматриваемых отклонений помогает в оценке их частоты и в определении причин появления врожденных дефектов.

Определение March of Dimes также охватывает врожденные аномалии иммунной и нервной системы, хотя некоторые из них, например, умственная отсталость, аутизм и дефицит внимания с гиперактивностью, могут оставаться невыявленными в течение нескольких месяцев или даже нескольких лет.

К другим проблемам развития, которые иногда связывают с врожденными дефектами, относятся преждевременные роды и низкий вес при рождении. Они повышают риск младенческой смертности и серьезных нарушений развития, таких как церебральный паралич и умственная отсталость. Примерно у 20% детей, страдающих церебральным параличом и 50% детей, страдающих умственной отсталостью, имеются также и структурные врожденные дефекты, что показывает, что эти патологии часто перекрываются ([Goldman](#), 2001). В данном документе мы рассматриваем структурные

врожденные дефекты и включаем сведения о преждевременных родах, низком весе при рождении и о функциональных расстройствах нервной системы.

Структурные врожденные дефекты влияют на формирование частей тела и могут обнаруживаться уже при рождении, хотя во многих случаях их могут диагностировать позднее, иногда даже после первого года жизни. Структурные врожденные дефекты традиционно подразделялись на тяжелые и легкие. Большинство исследований врожденных дефектов и работ по их мониторингу были связаны с тяжелыми структурными отклонениями, такими как расщепленная губа/небо, врожденные пороки сердца, расщепление позвоночника и дефекты конечностей. Тяжелые врожденные дефекты остаются основной причиной младенческой смертности в США (Petriani, 1997). К основным врожденным дефектам, вызывающим смерть новорожденных, относятся патология сердца (31%), респираторной системы (15%), нервной системы (13%), множественные аномалии (13%) и костно-мышечные аномалии (7%). Врожденные дефекты являются также основной причиной спонтанных аборт и гибели плода.

### **Экономический ущерб от врожденных дефектов**

По данным анализа Калифорнийской программы мониторинга врожденных дефектов, расчетные затраты, связанные с детьми, которые ежегодно рождаются в США с одним или несколькими из 18 наиболее значительных тяжелых врожденных дефектов, включая церебральный паралич, составляют примерно 8 млрд. долларов (в ценах 1992 г.) (<http://www.cbtmp.org/pdf/uscost.pdf>).

Эта сумма значительно увеличится если учесть затраты, связанные с другими инвалидностями вследствие пороков развития. Затраты на специализированное обучение ребенка, страдающего аутизмом, например, составляет более 8 тыс. долларов в год, а затраты на медицинское обслуживание в школах-интернатах достигают 100 тыс. долларов в год (CDC). Затраты на медицинское обслуживание детей с дефицитом внимания с гиперактивностью вдвое превышают затраты для обычных детей, они сталкиваются с повышенным риском серьезных травм и астмы, и больше нуждаются в стационарном и амбулаторном лечении (Chan, 2002).

### **Насколько распространены врожденные дефекты?**

Многие патологии беременности сопровождаются не рождением детей со структурными или функциональными врожденными дефектами, а спонтанными абортами или мертворождениями. По данным доклада Национальной академии наук, в настоящее время, почти половина беременностей приводит к потере ребенка или к рождению ребенка с врожденными дефектами или с хроническими заболеваниями (National Research Council, 2000).

Реальную частоту проявления врожденных дефектов определить сложно - это связано с неполным и непоследовательным сбором данных. Реестры врожденных дефектов используются не во всех штатах, а там, где они существуют, их качество существенно отличается. Этот вопрос недавно рассматривался Комиссией Пью по гигиене окружающей среды, которая установила, что несмотря на резкий рост числа случаев некоторых врожденных дефектов, у трети штатов вообще нет систем регистрации врожденных дефектов, а в большинстве других штатов такие системы являются неадекватными (Goldman, 2001). Более того, даже в тех штатах, где поддерживаются реестры врожденных дефектов, в большинстве случаев они не охватывают детей, врожденные дефекты у

которых обнаруживаются лишь через несколько месяцев или лет после рождения.

Предлагались самые разные методы для устранения этих недостатков. Хотя большинство поддерживает создание улучшенной общенациональной системы отслеживания врожденных дефектов с регистрацией во всех штатах, существует и альтернативная точка зрения, предполагающая, что было бы более целесообразно сконцентрировать ресурсы и проводить комплексные меры в некоторых тщательно отобранных географических регионах.

Примерно у 3.5% всех новорожденных обнаруживаются структурные врожденные дефекты, которые регистрируются в документах при выписке из больницы ([Smulian, 2002](#)). В то же время, в одном из наиболее масштабных исследований структурных врожденных дефектов указывается, что эта оценка может быть заниженной по сравнению с реальными показателями. В рамках Перинатального проекта сотрудничества регистрировались результаты родов у 50.000 беременных женщин в 20 различных медицинских центрах ([Chung, 1975](#)). Родившиеся дети наблюдались до достижения ими возраста 7 лет. Общая доля структурных врожденных дефектов составляла почти 16%. Половину этих врожденных дефектов (7-8%) составляли тяжелые врожденные дефекты, а другую половину - менее тяжелые.

За исключением некоторых районов Калифорнии и муниципального района Атланты (Джорджия), в других штатах не регистрируют такие заболевания как умственная отсталость, церебральный паралич или другие функциональные врожденные дефекты. Поэтому было бы сложно делать выводы об их частоте или о тенденциях в уровнях заболеваемости. Эта проблема усложняется изменяющимися и непоследовательными критериями для диагностики отдельных заболеваний. Например, дефицит внимания с гиперактивностью представляет собой комплекс отклонений, которые наблюдаются у больных с большей или меньшей степенью выраженности. Подобная картина характерна и для аутизма, когда наблюдаются различные симптомы и отклонения, варьирующие в самом широком диапазоне. Непоследовательное применение диагностических критериев и различные системы отчетности не дают возможности делать какие-либо определенные выводы о тенденциях, связанных с аутизмом и эти вопросы продолжают оставаться предметом острых споров. ([Yeargin-Allsopp, 2003](#); [Fombonne, 2003](#); [Croen, 2003](#))

### **Что вызывает врожденные дефекты?**

В большинстве случаев причины врожденных дефектов остаются неизвестными. Общие показатели частоты врожденных дефектов зависят от генетических факторов, питания, инфекционных заболеваний и других экологических факторов, таких как радиация, лекарственные препараты и токсичные химические вещества, но относительный вклад этих индивидуальных факторов неизвестен.

Все больше экспертов склоняются к тому, что большинство врожденных дефектов вызываются множественными факторами, такими как взаимодействие между одним или несколькими генами и экологическими факторами в ходе внутриутробного развития или же до зачатия ([National Research Council, 2000](#)). Взаимодействие между генами и внешними факторами относится к ситуации, когда определенные гены могут обуславливать индивидуальную предрасположенность к появлению врожденного дефекта, но для того, чтобы это случилось, необходимо воздействие одного или нескольких экологических факторов.

Известен ряд случаев такого взаимодействия. Например, курение матери и генетические вариации в продуцировании фактора роста существенно повышают риск рождения ребенка с расщеплением губы/неба (Hwang, 1995). Аналогично, фетальный алкогольный синдром представляет собой патологию, когда ребенок может родиться со структурными дефектами головы и лица, а впоследствии у него проявляются нарушения познавательной способности, обучаемости и внимания. Риск рождения ребенка с фетальным алкогольным синдромом увеличивается у женщин, которые не только употребляли алкоголь в период беременности, но также имеют определенные генетически обусловленные изменения в метаболизме алкоголя в организме (Rutledge, 1994).

Генетические причины врожденных дефектов могут быть результатом наличия одного или нескольких неблагоприятных генов у одного или у обоих родителей, или же следствием повреждения хромосом у развивающегося эмбриона. Экологические факторы могут вызывать мутации или другие изменения в хромосомах, приводящие к появлению врожденных дефектов. Например, радиация может вызывать мутации ДНК в яйцеклетках или сперматозоидах, а эти мутации, в свою очередь, могут вызывать аномалии эмбрионального развития. Некоторые химические вещества проявляют мутагенный эффект или вызывают появление ненормального числа хромосом в яйцеклетках или сперматозоидах, что может приводить к аналогичным последствиям.

Некоторые лекарственные препараты или химические вещества, присутствующие как загрязнители в окружающей среде, могут приводить к появлению врожденных дефектов и без мутагенного воздействия на ДНК. Например, дилантин (противосудорожный препарат), ретиноиды (используются для лечения острой угревой сыпи), свинец, ртуть и полихлорированные бифенилы (ПХБ - группа промышленных химических веществ, присутствующих как загрязнители в продуктах питания) могут вызывать врожденные дефекты, нарушая нормальное развитие эмбриона и плода по различным механизмам.

Врожденные дефекты также часто связывали с инфекционными заболеваниями матери, например с коревой краснухой и токсоплазмозом (паразитарное заболевание). Определенную роль может также играть неадекватное питание. Например, низкий уровень фолевой кислоты в организме матери связывали с дефектами нервной трубки (анэнцефалия, расщепление позвоночника и энцефалоцеле). Кроме того, врожденные дефекты чаще встречаются у детей, матери которых болели диабетом или заболеваниями щитовидной железы. Причины такого повышения риска не всегда понятны.

### **Изучение экологических причин врожденных дефектов**

Изучение роли экологических факторов в появлении врожденных дефектов представляет исключительно сложную задачу и современные представления в этой области продолжают изменяться. Используемые в этих исследованиях подходы включают проведение исследований *in vitro*, на лабораторных животных, эпидемиологические исследования популяций диких животных и населения.

Исследования на лабораторных животных и исследования *in vitro*:

Исследования на животных часто проводят, чтобы установить воздействие фактора окружающей среды на нормальное развитие или отсутствие такого воздействия. Такие исследования требуются при выпуске на рынок нового лекарственного препарата или пестицида, но они обладают рядом существенных недостатков. В целом, в них обычно уделяют основное внимание явным структурным дефектам, а возможности выявления

функциональных дефектов в таких исследованиях ограничены. Межвидовые различия в восприимчивости приводят к необходимости изучать воздействие по меньшей мере на два различных вида животных. Генетическая близость лабораторных животных одного вида ограничивает применимость такой стратегии исследований для прогнозирования воздействия на генетически различающиеся группы людей. В целом, можно сказать, что на лабораторных животных крайне сложно изучать комплексное влияние генетических факторов, питания и других экологических факторов на появление врожденных дефектов у человека. Тем не менее, исследования на лабораторных животных остаются весьма полезными для выявления веществ, вызывающих врожденные дефекты, защищая людей от излишнего риска и страданий. К сожалению, воздействие многих распространенных промышленных веществ не изучалось вообще, даже на лабораторных животных. Методы скрининга экологических факторов *in vitro* с использованием делящихся живых клеток позволяют избежать экспериментов на лабораторных животных и открывают новые перспективные направления для дальнейших исследований.

Эпидемиологические исследования населения:

Риск врожденных дефектов у различных групп населения, связанных с экспозицией по лекарственным препаратам, наркотикам, пестицидам или по другим промышленным химическим веществам можно изучать с применением ряда разных подходов. Каждый из этих подходов имеет свои достоинства и недостатки.

1. Истории болезни могут быть полезными в ситуациях, когда необычные дефекты проявляются у группы детей и выявляются родителями или лечащими врачами. Истории болезни, например, оказались очень ценными при исследовании зависимости между приемом талидомида в ходе беременности и возникновением тяжелых врожденных дефектов рук и ног у подвергавшихся пренатальной экспозиции детей. Ранние подозрения о возможных опасных эффектах в некоторых странах проигнорировали и именно истории болезни привели к проведению исследований случай-контроль, которые подтвердили причинно-следственную связь между талидомидом и врожденными дефектами. К сожалению, эти исследования провели уже после того, как пострадало немало детей. В то же время, в силу ряда причин, изучение историй болезни в случае кластера врожденных дефектов может и не позволить определить их причину, хотя при этом могут возникнуть гипотезы для дальнейших исследований.
2. В исследованиях другого типа (групповые исследования) большое количество людей подразделяют на группы в зависимости от экспозиции по химическим веществам или особенностей питания и контролируют результаты беременностей. Такие исследования весьма трудны, их проведение требует больших затрат и проводятся они редко. В рамках Национального перинатального проекта сотрудничества, который начали проводить в 1950-е годы, наблюдали более 50 тыс. беременных женщин и их детей изучали до достижения ими восьмилетнего возраста. В таких исследованиях на исход беременности может влиять много факторов, которые необходимо контролировать (например, наследственность, питание, профессия, курение, употребление алкоголя и наркотиков и т.д.).
3. Исследования "случай-контроль" чаще всего используют для изучения взаимосвязи между экологическими факторами и появлением врожденных дефектов. В ходе таких исследований группу детей с определенными дефектами сравнивают с контрольной группой (дети без таких дефектов, но в остальном сходные с детьми первой группы), чтобы установить возможные различия в предшествующей экспозиции по определенным экологическим факторам. Проведение таких исследований часто ограничивается невозможностью точного определения

экспозиции несколькими месяцами или годами ранее. Кроме того, могут возникнуть трудности с формированием контрольной группы.

### **Источники неопределенности: дополнительные проблемы, связанные с изучением экологических причин врожденных дефектов**

Выявление экспозиции, количественная оценка и определение времени экспозиции:

При исследовании роли экологических факторов в появлении врожденных дефектов основными проблемами являются выявление экспозиции по химическим веществам, ее количественная оценка и определение времени такой экспозиции. Имеется немало научных исследований, которые указывают, что значение имеет не только величина экспозиции, крайне важную роль в оценке риска играют и ее временные рамки, что связано с последовательностью этапов процесса развития плода. Если временные рамки потенциально опасной экспозиции неизвестны, то можно и не обнаружить взаимосвязи между врожденными дефектами и экологическими факторами. Например, у детей, подвергавшихся экспозиции по талидомиду в период с третьей по шестую недели беременности часто развивались серьезные деформации конечностей, в то время как у детей подвергавшихся такой экспозиции на более поздней стадии либо не обнаруживалось врожденных дефектов или же обнаруживались другие врожденные дефекты. Ранняя экспозиция по талидомиду (примерно через 20 - 24 дня после зачатия) приводит к повышению риска аутизма ([Rodier, 2000](#)).

Классификация врожденных дефектов:

Независимо от характера исследования, часто сложно определить наилучший способ группировки врожденных дефектов. Здесь возможен компромиссный подход. Например, если стремятся повысить статистическую достоверность результатов исследования при выявлении действующих экологических факторов за счет увеличения числа случаев, то исследователи могут "объединить" дефекты, которые с точки зрения биологии развития относятся к различным категориям. "Пороки сердца", например, часто рассматривают как отдельную категорию, хотя к этой группе относятся индивидуальные патологии, которые следовало бы рассматривать отдельно. "Объединение" врожденных дефектов в одну категорию "маскирует" конкретный врожденный дефект, для которого существует реальная причинно-следственная связь с конкретным экологическим фактором. В то же время, поскольку индивидуальные врожденные дефекты встречаются относительно редко, при небольшом количестве случаев статистическая достоверность результатов будет невысокой.

Многофакторные причины врожденных дефектов:

Научные данные свидетельствуют, что не все люди подвержены одинаковому риску появления врожденных дефектов. Риск может повышаться за счет совместного воздействия генетических факторов, питания и других экологических факторов. Такая комбинация различных факторов существенно затрудняет проведение эпидемиологических исследований для различных групп населения, поскольку сложно определить весь комплекс факторов риска.

Умеренное и резкое повышения риска врожденных дефектов:

Некоторые экологические факторы, похоже, приводят не к резкому, а к умеренному

повышению риска врожденных дефектов. Хотя такое повышение риска крайне важно, его сложно доказать с высокой достоверностью и поэтому оно часто остается невыявленным. В результате, в некоторых работах по химическим веществам, вызывающим врожденные дефекты, часто ограничиваются веществами, вызывающими значительное повышение риска. Некоторые, например, считают, что связь между врожденными дефектами и экологическими факторами можно считать установленной только если они приводят по меньшей мере к шестикратному увеличению риска (Shepard, 1995). В то же время, не столь значительное повышение риска, например, в 1,5 - 2 раза, также будет иметь значение и в случае больших групп населения это может приводить к появлению значительного числа пострадавших. Многочисленные исследования показали, что многие химические вещества или классы химических веществ, вносят существенный вклад в повышение риска врожденных дефектов, хотя такое увеличение риска часто менее чем в 6 раз выше по сравнению с группами, которые не подвергались экспозиции.

### **Некоторые примеры экспозиции по экологическим факторам, которые вызывают врожденные дефекты у человека или связаны с таким врожденными дефектами**

В этом разделе используются опубликованные работы, показывающие потенциальную связь между экологическими факторами (классами факторов) и врожденными дефектами у человека. Данные исследований на лабораторных животных в этом разделе не рассматриваются. Это существенное ограничение, так как исследований влияния экспозиции по химическим веществам на процессы развития для лабораторных животных гораздо больше чем для человека. Данные взяты из сообщений Medline, Toxline и из медицинской литературы.

Важно учитывать, что для некоторых экологических факторов существуют надежные доказательства их связи с врожденными дефектами, в то время как для других такие подтверждения не столь убедительны. Например, повышение риска появления расщепления губы/неба у ребенка курящей матери установлено гораздо более надежно, чем влияние остальных экологических факторов. В некоторых случаях, причинно-следственные связи не подтверждаются другими исследованиями, которые здесь не цитируются, а дополнительные исследования могут как подтвердить, так и опровергнуть наличие таких связей. Различные работы, посвященные изучению одного и того же вещества или класса веществ, могут давать непоследовательные или противоречивые результаты. Во многих случаях мы можем лишь заключить, что имеющиеся данные делают определенное вещество "подозрительным" и что для подтверждения результатов необходимы дальнейшие исследования. Таково состояние современного научного знания. В некоторых случаях данные указывают на необходимость более систематического и целенаправленного исследования, а в других, когда существуют достаточно убедительные доказательства, необходимо предпринимать меры для защиты здоровья человека.

### **Пороки сердца**

Патологии сердца весьма распространены. Порок сердца встречается примерно у одного из 400 новорожденных (CBDMP, 2004). Некоторые пороки сердца, такие как отверстия в стенках сердца, могут затягиваться без хирургического вмешательства. Другие же, такие как гипоплазия левой половины сердца, несовместимы с жизнью, если ребенок не проживет достаточно долго для трансплантации сердца.

Экологические факторы, связанные с пороками сердца:

Экспозиция	Источники
Принимаемые матерью лекарственные препараты Гормоны, противотошнотные, противосудорожные, противовоспалительные препараты, транквилизаторы, антибиотики, кодеин, ибупрофен.	(Cedergren 2002) (Ericson 2001) (Hernandez-Diaz 2000) (Hook 1994) (Loffredo 1993) (Ferencz 1991) (Rubin 1991) (Zierler 1985) (Hendrickx 1985) (Rothman 1979) (Heinonen 1977) (Nora 1975)
Заболевания матери Диабет, краснуха, заболевания щитовидной железы, токсоплазмоз, вирус Коксаки В	(Cedergren 2002) (Vohra 2001) (Loffredo 1993) (Rosenberg 1987) (Freij 1988)
Употребление алкоголя матерью	(Tikkanen 1992, 1988)
Профессия/экспозиция матери Работа медсестры, красители, краски, лаки	(Loffredo 1997) (Ferencz 1996) (Tikkanen 1992) (Tikkanen 1990)
Профессия/экспозиция отца Изготовление ювелирных изделий, сварка, удаление краски, пайка свинцовыми припоями, уборщики, лесозаготовки, покраска, работа на лесопилке, употребление марихуаны, алкоголя, курение	(Steinberger 2002) (Loffredo 1993) (Correa-Villaseanor 1993) (Olshan 1991)
Растворители (например, бензол, трихлорэтилен и другие органические вещества, используемые в различных потребительских продуктах и в промышленных процессах)	(Nurminen 2001) (Loffredo 1997, 1996, 1991) (Loffredo and Beaty 1997) (Tikhonova 1997) (Ferencz 1996, 1992, 1991) (Redden 1993) (Tikkanen 1992, 1988) (Correa-Villaseanor 1991) (Bao 1991) (Correa 1990) (Correa-Villaseanor and Loffredo 1990)
Пестициды (могут включать инсектициды, гербициды, фунгициды и т.д.)	(Sherman 1995) (Ferencz 1992) (Correa-Villaseanor 1991)
Побочные продукты хлорирования	(Cedergren 2002) (Hwang 2002)
Проживание неподалеку от свалок опасных отходов	(Croen 1997) (Shaw 1992)
Тяжелые металлы Свинец, мышьяк	(Vinceti 2001) (Engel 1994) (Ferencz 1992, 1991) (Correa-Villaseanor 1991) (Zierler 1988)
Ионизирующее излучение	(Correa-Villaseanor 1993) (Correa-Villaseanor 1991)
Курение матери	(Ferencz 1996) (Loffredo 1993)

### Расщепление губы/неба

Такие врожденные дефекты проявляются в виде изменений в форме рта. В случае такого дефекта как заячья губа, две половины верхней губы не срастаются. Волчья пасть представляет собой расщелину или отверстие в основании рта. Эти дефекты могут



встречаться отдельно или же вместе у одного ребенка. Отверстия в губе или небе могут наблюдаться с одной стороны или в двух сторон. Такие врожденные дефекты встречаются примерно у одного из 700-1000 новорожденных, причем частота этих дефектов в различных расовых группах отличается. Вероятность рождения ребенка с расщепленной губой/небом увеличивается в случае наличия такого дефекта у родителей, других детей в семье или у близких родственников. В то же время дети с такими дефектами рождаются и в семьях, где ранее таких дефектов не наблюдалось. Это дает исследователям основания полагать, что экологические факторы могут взаимодействовать с отдельными генами и влиять на процессы формирования неба и губ.

Экологические факторы, связанные с расщеплением губы/неба:

Экспозиция	Источники
Принимаемые матерью лекарственные препараты	(Matalon 2002) (Schatz 2001) (Czeizel 2001, 2000) (Arpino 2000) (Park-Wullie 2000)
Противосудорожные препараты, пероральные кортикостероиды, антибиотики, антагонисты фолевой кислоты, ретинол, противотошнотные препараты, амфетамины, анальгетики, химиотерапия, противоневритические препараты	(Hernandez-Diaz 2000) (Rosa 1986) (Golding 1983) (Milkovich 1977) (Saxen 1975)
Заболевания матери	(Aberg 2001)
Диабет	
Употребление алкоголя матерью	(Lorente 2000)
Профессия/экспозиция матери	(Garcaia 1999, 1998) (Cordier 1997, 1992) (Bianchi 1997)
Работа уборщицы, работа в меховой или кожевенной промышленности, работа с эфирами гликоля, сельскохозяйственные работы	
Профессия/экспозиция отца	(Sever 1997) (Sweeny 1994)
Пестициды, диоксин	
Растворители	(Nurminen 2001) (Bove 1995) (Holmberg 1982)
Пестициды	(Sever 1997) (Sherman 1995)
Побочные продукты хлорирования/водопроводная вода	(Bove 1995)
Проживание неподалеку от свалок опасных отходов	(Orr 1999)
Тяжелые металлы	(Vinceti 2001)
Свинец	
Курение матери	(Chung 2000) (Lorente 2000)
Диоксины	(Sweeny 1994)

**Дефекты нервной трубки (анэнцефалия, энцефалоцеле, расщепление позвоночника)**

Дефекты нервной трубки представляют собой серьезные врожденные дефекты, включающие неполное развитие мозга, спинного мозга и/или защитных оболочек этих органов. Различают три типа дефектов нервной трубки - анэнцефалия, энцефалоцеле и расщепление позвоночника. У детей с врожденной анэнцефалией недоразвит мозг и не завершено формирование черепа. У детей с энцефалоцеле имеется отверстие в черепе, через которое выпирает мозговая ткань, а у детей с расщеплением позвоночника имеется расщелина, открывающая часть спинного мозга. Дефекты нервной трубки встречаются у 1 - 2 новорожденных на 1000. Вероятность рождения ребенка с одним или несколькими такими дефектами увеличивается для семей, в которых такие дефекты наблюдались ранее и в случае дефицита фолевой кислоты в организме матери. В то же время, считают, что большинство случаев дефектов нервной трубки зависят от нескольких факторов - т.е. они могут вызываться взаимодействием одного или нескольких генов с экологическим фактором.

### Дефекты уменьшения конечностей

Дефекты уменьшения конечностей включают отсутствие мышечной или костной ткани в любых частях конечности или конечностей. Такие дефекты могут отличаться различной степенью тяжести - от отсутствия пальцев на руках или ногах, до полного отсутствия одной или обеих рук/ног. Такие дефекты встречаются примерно у одного новорожденного из 2000. Дефекты верхних конечностей встречаются в два раза чаще по сравнению с дефектами нижних конечностей. Некоторые из таких дефектов могут быть составной частью множественных синдромов и могут передаваться по наследству. Многие исследователи, однако, полагают, что большинство дефектов уменьшения конечностей могут вызываться взаимодействием чувствительного гена с внешней экспозицией, запускающей такой ген.

Экологические факторы, связанные с дефектами уменьшения конечностей:

Экспозиция	Источники
Принимаемые матерью лекарственные препараты: талидомид, противосудорожные препараты, антигистаминные препараты, кортикоиды, гормоны щитовидной железы, противотошнотные препараты, половые гормоны, варфарин, средства от головной боли, кокаин	(Robert 2001) (Orioli 2000) (Siffel 1997) (Castilla 1996) (Okada 1995) (el-Gindi 1993) (Sharony 1993) (Fries 1992)(Correy 1991) (Kricker 1986) (Hayes 1982) (Cordero 1981)
Заболевания матери Диабет	(Koallaen 1989)
Профессия/экспозиция матери Экспозиция по сельскохозяйственным химикатам	(Engel 2000) (Kristensen 1991) (Schwartz 1988)
Растворители	(Donald 1991)
Пестициды	(Engel 2000) (Sever 1997) (Munger 1992) (Kristensen 1991) (Schwartz 1988)
Тесты в период беременности	(Hsieh 1995) (Burton 1992)

Генетические тесты с отбором ворсин хориона	
Курение матери	( <a href="#">Carr</a> 1997)

## Гастрошизис

Гастрошизис представляет собой дефект передней брюшной стенки, что приводит к выпиранию тонкого кишечника и других внутренних органов за пределы брюшной полости. В Калифорнии гастрошизис встречается у 1 новорожденного на 3000 ([CBDMP](#)). Этот дефект развивается через 5-8 недель после зачатия и предполагают, что его вызывает нарушение притока крови к развивающейся брюшной стенке. В исследованиях указывали на связь между повышением риска гастрошизиса с определенными лекарственными препаратами и химическими загрязнителями окружающей среды, для которых установлено влияние на кровоток.

Экологические факторы, связанные с гастрошизисом:

Экспозиция	Источники
Принимаемые матерью препараты, экспозиция	( <a href="#">Kozer</a> 2002) ( <a href="#">Martainez-Frajas</a> 1997) ( <a href="#">Torfs</a> 1996, 1994) ( <a href="#">Werler</a> 1992)
Аспирин, противовоспалительные препараты, марихуана, кокаин, ибупрофен, ацетаминофен, пероральные контрацептивы	( <a href="#">Drongowski</a> 1991)
Профессия/экспозиция матери	( <a href="#">Barlow</a> 1982) ( <a href="#">Torfs</a> 1996)
Полиграфия, экспозиция по красителям	
Профессия/экспозиция отца	( <a href="#">Stoll</a> 2001)
Растворители	( <a href="#">Torfs</a> 1996, 1994)
Проживание неподалеку от свалок опасных отходов	( <a href="#">Dolk</a> 1998)
Курение матери	( <a href="#">Haddow</a> 1993) ( <a href="#">Goldbaum</a> 1989)
Облучение матери	( <a href="#">Torfs</a> 1994)

## Гипоспадия

Гипоспадия - это аномалия, когда отверстие мочеиспускательного канала расположено не на кончике полового члена. Гипоспадия встречается довольно часто - примерно один случай на 300 - 500 живых новорожденных. В то же время, по имеющимся данным, за последние 25 лет частота и острота гипоспадии в США и странах Европы удвоились. ([Paulozi](#), 1999) Гипоспадия чаще наблюдается у мальчиков, чьи отцы страдали гипоспадией и в семьях, где она встречалась у двух или более мужчин. Последние исследования показывают, что повышение частоты гипоспадии может быть связано с факторами экспозиции, которые влияют на гормональный баланс в ходе беременности. ([Toppari](#), 2002; [North](#), 2000; [Silver](#), 1999)

Экологические факторы, связанные с гипоспадией:

Экспозиция	Источники
Принимаемые матерью препараты: ДЭС, противосудорожные препараты, кокаин, аспирин	( <a href="#">Klip</a> 2001) ( <a href="#">Arpino</a> 2000) ( <a href="#">Battin</a> 1995) ( <a href="#">Lindhout</a> 1994) ( <a href="#">Lindhout</a> 1992) ( <a href="#">Correy</a> 1991)
Заболевания матери Грипп	( <a href="#">North</a> 2000)
Профессия/экспозиция матери Оплодотворение in vitro с внедрением сперматозоида в яйцеклетку, фитоэстрогены при вегетарианском питании, работа в кожевенной промышленности	( <a href="#">North</a> 2000) ( <a href="#">Silver</a> 1999) ( <a href="#">Garcaia</a> 1998)
Профессия/экспозиция отца Автомеханики	( <a href="#">Irgens</a> 2000)
Пестициды	( <a href="#">Longnecker</a> 2001) ( <a href="#">Kristensen</a> 1997)
Проживание неподалеку от свалок опасных отходов	( <a href="#">Vrijheid</a> 1997)
Диоксины	( <a href="#">Mori</a> 2001) ( <a href="#">Fara</a> 1985)

Экологические факторы, связанные с любыми структурными дефектами:

[Риск значительно увеличивается для всех врожденных дефектов, хотя за несколькими исключениями, увеличение риска ниже шестикратного. Приведенные в таблице данные ограничиваются тяжелыми структурными дефектами и не включают преждевременные роды, замедление роста или другие токсичные воздействия на развитие.]

Вещество/экспозиция	Врожденный дефект	Источники
Растворители		
Общая экспозиция по растворителям	Сердце, центральная нервная система, расщепление губы/неба	<a href="#">Tikkanen</a> 1988, 1992; <a href="#">Holmberg</a> , 1979, 1980, 1982; <a href="#">Magee</a> 1993; <a href="#">McMartin</a> 1998
Бензол	Дефекты невральнoй трубки, сердце	<a href="#">Bove</a> , 1995; <a href="#">Savitz</a> , 1989
Толуол	Фетальный синдром токсичного воздействия растворителей, мочевыводящие пути	<a href="#">Hersh</a> , 1985; <a href="#">McDonald</a> , 1987
Хлороформ и тригалометаны (побочные продукты хлорирования питьевой воды)	Центральная нервная система, расщепление губы/неба	<a href="#">Bove</a> , 1995
Эфиры гликоля	Расщепление губы/неба	<a href="#">Cordier</a> , 1997
Трихлорэтилен	Центральная нервная	<a href="#">Bove</a> , 1995

	система; сердце; расщепление губы/неба	<a href="#">Goldberg, 1990</a>
Перхлорэтилен	Расщепление губы/неба	<a href="#">Bove, 1995</a>
Металлы		
Ртуть	Центральная нервная система	<a href="#">Harada, 1978</a>
Свинец	Аномалии легочных сосудов	<a href="#">Correa-Villasenor, 1991</a>
Другие		
Полихлорированные бифенилы (ПХБ)	Синдром Юшо: поражение пигментация, отеки глаз, аномалии зубов и десен, аномальная кальцификация черепа (относительно высокодозовая экспозиция матери)	<a href="#">Schatz, 1996</a> ; <a href="#">Rogan, 1988</a> .

### Преждевременные роды и низкий вес при рождении, связанные с экспозицией по экологическим факторам

Низкий вес при рождении определяют как вес новорожденного менее 2500 г., а очень низкий вес как менее 1500 г. Низкий вес при рождении может объясняться преждевременными родами или же замедленным внутриутробным развитием. В 1997 г. в США было зарегистрировано почти 4 миллиона новорожденных, включая 291.154 новорожденных с низким весом и 54.973 новорожденных с очень низким весом при рождении ([Goldman, 2001](#); [NCHS, 2002](#)). Риск рождения ребенка с низким весом при рождении увеличивается у молодых матерей и в случае недостаточного доступа к медицинской помощи. Более высокий риск наблюдается также среди афроамериканцев ([NCHS, 2002](#))

Риск низкого веса при рождении также увеличивается при действии ряда экологических факторов. К этим факторам относятся экспозиция по табачному дыму, свинцу, растворителям, пестицидам, полициклическим ароматическим углеводородам (ПАУ) и таким загрязнителям воздуха как окись углерода ([Wang X, 2002](#); [Goldman, 2001](#); [Perera, 2003](#), [Ha, 2001](#); [Maisonet, 2001](#); [Dejmek, 1999](#); [Bobak, 2000](#); [Ritz, 2000](#)).

Причины преждевременных родов не совсем понятны. Показателями потенциально высокого риска являются: беременность близнецами, преждевременные роды наблюдавшиеся ранее и афроамериканское происхождение ([Vintzileos, 2002](#)). Указывают также на влияние ряда экологических факторов, включая загрязнение воздуха, свинец, некоторые растворители, пестицид ДДТ и диэтилгексилфталат (ДЭГФ) ([Xu, 1995](#); [Goldman, 2001](#); [Wang X, 2000](#); [Longnecker, 2001](#); [Latini, 2003](#)).

Особый интерес представляет явная важность взаимодействия генов и экологических факторов для преждевременных родов и низкого веса при рождении. Для табачного дыма и экспозиции по бензолу генетически обусловленные уровни метаболических ферментов в организме матери, существенно влияют на риск низкого веса при рождении и преждевременных родов, соответственно ([Wang, 2002](#); [Wang 2000](#)).

### **Другие виды аномалий развития, связанные с экспозицией по экологическим факторам**

Исследования токсичных воздействий на процессы развития только начинают развиваться как научное направление. Методы таких исследований все еще отрабатываются на лабораторных животных и лишь для относительно немногих присутствующих в среде обитания химических веществ были проведены исследования возможного воздействия на процессы развития человека. В результате, для подавляющего большинства присутствующих в среде обитания химических веществ функциональные последствия внутриутробной экспозиции для иммунной, репродуктивной, нервной и эндокринной систем остаются неизвестными.

Для нескольких загрязнителей окружающей среды имеется значительная информация, показывающая, что плод обычно более чувствителен к экспозиции чем организм взрослого человека. Экспозиция в периоды особой уязвимости процессов внутриутробного развития может привести к долгосрочным или даже неизлечимым последствиям, многие из которых при рождении диагностировать невозможно.

Растущий мозг, например, крайне чувствителен к экспозиции по свинцу, ртути, марганцу, полихлорированным бифенилам, алкоголю, толуолу, различным наркотикам и пестицидам (см. таблицу). Исследования на животных подтверждают крайне высокую чувствительность развивающегося мозга к этим и другим часто встречающимся химическим веществам.

Подобным образом, неразвитая иммунная система может подвергаться долгосрочному поражению в результате экспозиции по некоторым промышленным химическим веществам и загрязнителям окружающей среды. Иммунотоксикология развития все еще находится на начальной стадии развития и до сих пор не сформировалось консенсуса по значению различных изменений в показателях иммунной системы, связанных с внутриутробной экспозицией. В то же время, имеющаяся информация четко показывает, что иммунотоксиканты в период развития могут приводить к изменениям в чувствительности к инфекционным и другим заболеваниям, включая аллергические. Например, в одном долгосрочном исследовании было установлено, что фоновая пренатальная экспозиция по ПХБ и диоксину повышает риск инфекционных заболеваний среднего уха и ветрянки, понижая при этом риск аллергических реакций и снижая образование антител к вакцинам против свинки и кори у дошкольников ([Weisglas-Kuperus, 2000](#)).

Внутриутробная экспозиция или экспозиция на ранней стадии развития вызывает повышенный риск более широкого круга заболеваний. Например:

Прием матерью в ходе беременности синтетического эстрогена (диэтилстильбестрол) повышает для ее дочерей риск развития рака влагалища, шейки матки и груди, а также других патологий репродуктивной и иммунной систем. У сыновей также повышается риск патологий репродуктивной системы, которые не диагностируются при рождении ([Herbst, 1970](#); [Giusti, 1995](#)).

Для лабораторных животных установлено, что при экспозиции по эстрогенам в процессе внутриутробного развития приводит к радикальным изменениям в развитии предстательной железы и яичек ([National Research Council, 1999](#)). Можно предположить, что аналогичные изменения для человека приведут к повышению риска рака простаты и яичек в будущем.

Изменения в функционировании репродуктивной системы и в поведении животных могут вызываться внутриутробной экспозицией по гормонально-активным веществам ([National Research Council, 1999](#)).

При курении матери в период беременности повышается риск возникновения астмы у ребенка в детском возрасте ([Singh, 2003](#)).

Хотя для уточнения наших представлений необходимы дальнейшие исследования, уже имеющиеся научные данные указывают на крайнюю уязвимость процессов эмбрионального и фетального развития к экспозиции по экологическим факторам. Имеющаяся информация показывает, что необходимо расширить определение "врожденный дефект" для включения гораздо более широкого круга структурных и функциональных последствий, многие из которых не выявляются через несколько лет или даже нескольких десятков лет после рождения.