ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ РАЗВИТИЯ

Врожденные пороки (ВП) занимают одно из первых мест как в структуре детской заболеваемости и инвалидности, так и в перинатальной и ранней детской смертности. По данным ряда авторов ВП обнаружены у 25,6 % детей, умерших в перинатальном периоде, 18%- среди мертворожденных. По заключению XXIX сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения, в развитых странах в заболеваемости и смертности детей врожденные пороки развития занимают большую долю, чем инфекционные болезни. Выявление в каждом конкретном случае причины порока развития позволит уменьшить риск повторного рождения ребенка с аналогичным пороком

Классификация причин пороков развития человека (Лазюк Г.И.):

I. Эндогенные причины (внутренние факторы)

- изменения наследственных структур (мутации): геномные (полиплоидии, трисомии, моносомии, частичные или полные), хромосомные (дупликации, транслокации, инверсии, делеции, кольцевидные хромосомы), генные

- "перезревание" половых клеток

- эндокринные заболевания

- возраст родителей (слишком юный или старый)

II. Экзогенные причины (факторы внешней среды)

- физические факторы: радиационные, механические

- химические факторы: лекарственные вещества, химические вещества, применяемые в быту и промышленности, эндокринные заболевания, гипоксия, неполноценное питание

- биологические факторы: вирусы (вирус краснухи, токсоплазмы, вирус цитомегалии и др.), простейшие.

I. Эндогенные причины

1. **Генные мутации** связаны с изменением внутренней структуры отдельных генов и обуславливают превращение одних аллелей в другие. Они могут возникать за счет замены отдельных нуклеотидов в цепи ДНК на

другие, выпадения или вставки отдельных нуклеотидов, их групп или генов. ВПР наследственного характера в большинстве случаев обусловлены генными мутациями.

**Хромосомные мутации** - изменения структуры хромосом, различимые при помощи светового микроскопа:

- транслокации - обмен сегментами между хромосомами: реципрокные транслокации - две хромосомы взаимно обмениваются сегментами, нереципрокные - сегменты одной хромосомы переносятся в другую, робертсоновские - две акроцентрические хромосомы соединяются своими центромерными районами.

- делеции (p-, q-)- "поломки" хромосом с утратой части ее короткого (p) или длинного (q) плеча. Частой формой делеций являются кольцевые хромосомы (r), которые образуются в результате поломки в обоих плечах хромосомы с последующим замыканием оставшейся структуры в кольцо.

- дупликация - удвоение участка хромосомы

- инверсия - результат двух поломок в одной хромосоме с последующим поворотом участка между поломками на 1800.

Транслокации и инверсии могут быть сбалансированными (ни увеличения, ни уменьшения генетического материала не происходит), несбалансированными. Следствием дисбаланса являются частичная трисомия (трисомия по части хромосомы) или частичная моносомия. Делеции и дубликации всегда несбалансированными, следствием делеций являются частичные момносомии, дупликаций - частичные трисомии.

Наличие у одного индивидуума нескольких вариантов хромосомного набора называется мозаицизмом.

Удельный вес хромосомных мутаций в происхождении врожденных пороков развития не определен (около 7-8% всех хромосомных болезней вероятно связаны с нарушениями структуры хромосом).

**Геномные мутации** - изменения количества хромосом. Чаще наблюдаются трисомии) увеличение количества хромосом на одну) или моносомии (отсутствие одной из хромосом). Геномные мутации обычно сопровождаются измнениями фенотипа и приводят к самопроизвольному аборту или хромосомной болезни.

Мутации возникают постоянно как в процессе обычных физиологических функций организма (спонтанный или естественный мутагенез), так и в результате дополнительных воздействий на наследственные структуры физических, химических и биологических факторов (индуцированный мутагенез). Спонтанные мутации обусловлены биохимическими изменениями в клетке, воздействием естественного радиоактивного фона или ошибками репликации. Индуцированные мутации могут быть обусловлены воздействием ионизирующего излучения, многими химическими веществами и вирусами.

2. Под "перезреванием" понимают комплекс изменений в яйцеклетках и сперматозоидах, произошедших с момента их полного созревания до образования зиготы. В основе "перезревания" лежат процессы, ведущие к десихронизации процессов овуляции и оплодотворения. "Перезревание" сперматозоидов происходит в половых путях женщин в тех случаях, когда увеличивается время от эякуляции до слияния гамет. Это, в частности, может происходить в случаях полового сношения за 1-2 дня до овуляции в связи с недостаточной подвижностью сперматозоидов (например, при изменении рН среды в половых путях женщины), нарушенной проходимости маточных труб и т.д. "Перезревание" яйцеклеток может быть интра- и экстрафолликулярным. Инрафолликулярное "перезревание" в основном связано с гормональными расстройствами, например с недостаточностью гипофизарных гонадотропинов, что особенно часто наблюдается у женщин в преклимактическом возрасте. Интрафолликулярному "перезреванию" способствуют замедленные темпы дегенеративных изменений фолликулярного эпителия, малое количество фолликулярной жидкости и недостаточное истончение белочной оболочки яичника, затрудняющие разрыв фолликула. Экстрафолликулярное "перезревание" обусловлено теми же факторами, которые приводят к "перезреванию" сперматозоидов. Основным механизмом тератогенного эффекта "перезревания" яйцеклеток, по-видимому, является нерасхождение хромосом, что в дальнейшем проявляется анеуплоидией.

3. Различные гормональные расстройства и дефекты метаболизма у беременных нередко приводят к самопроизвольным абортам или нарушениям морфологической и функциональной дифференциации органов плода, определяющим высокую антенатальную и раннюю детскую смертность. Тератогенный эффект в этой группе заболеваний женщин доказан для сахарного диабета, эндемического кретинизма, вирилизирующих опухолей, фенилкетонурии, галактоземии и гистидинемии. Наибольшее значение в клинической практике имеют поражения плода при сахарном диабете I типа и фенилкетонурии.

Диабетическая эмбриопатия проявляется комплексом ВП, из которых 37% приходится на пороки костно-мышечной системы, 24%- на пороки сердца и сосудов, 14%- на пороки ЦНС.

Диабетическая фетопатия проявляется большой массой тела ребенка при рождении, обусловленной главным образом отложением жира в подкожной клетчатке (особенно в области грудной клетки), гиперплазией эндокринной части поджелудочной железы, жировой дистрофией печени, уменьшением запасов гликогена в миокарде, печени и мышцах, микроангиопатиями почек, сетчатки глаза и кожи. В дальнейшем такие дети нередко отстают в умственном развитии.

Причины развития врожденных пороков при диабете не установлены. Большинство исследователей считают, что решающую роль в патогенезе пороков при диабете играют гипогликемия и гипоинсулинемия, в качестве дополнительных факторов - гипоксия, сосудистые расстройства, нарушения обмена жиров и аминокислот.

**Фенилаланиновая эмбриопатия** развивается у плодов женщин, страдающих фенилкутонурией, или (много реже) у гетерозиготных носителей по гену ФКУ и проявляется спонтанным абортом или при донашивании беременности микроцефалией, пороками сердца, пренатальной гипоплазией. В дальнейшем у таких детей развивается умственная отсталость.

Наиболее ярким примером действия "эндогенных" регуляторов тератогенеза являются влияние кортизона и его аналогов на развитие верхней челюсти у мышей. При введении кортизона на 12- й день беременности самкам у всех зародышей формируется волчья пасть, при отсутствии иных морфологических дефектов развития. Формирование волчьей паcти происходит за счет блокирования элевации и сращения отростков. Биохимическими методами установлено два основных типа нарушений метаболизма в небных отростках:

1) торможение синтеза РНК, быстро наступающее вслед за введением кортизона беременной самке

2) торможение синтеза гликозаминогликанов в зачатках. Предполагается, что оба дефекта имеют отношение к возникновению аномалий. Остановку синтеза РНК связывают с блоком митозов и частичной гибелью клеток в отростке, что соответствует морфологическим данным. нарушение синтеза гликозаминогликанов приводит к нарушению формирования хрящевой и соединительной ткани. Остается неизвестным, какое соединение в данном случае является непосредственным триггером тератогенеза: сам гормон или вторичные метаболиты, возникающие под его действием (цикло-3,5-АМФ, полиамины, простагландины и т.д.).

4. Зависимость состояния здоровья потомства от возраста родителей общеизвестна. Учащение рождения детей с ВПР у немолодых родителей обусловлено рядом эндогенных и экзогенных факторов. Ведущее значение имеет старение половых клеток - предшественников яйцеклеток и сперматозоидов и "перезревание" гамет. Старение половых клеток сводится в основном к увеличению частоты мутаций, это связано с тем, что:

1. к концу репродуктивного периода снижается активность различных ферментов и интенсивность обмена веществ, это создает худшие условия для репарации мутационных повреждений в половых клеток. Гормональные расстройства, наблюдаемые у женщин в возрасте старше 35-40 лет, также способствуют "перезреванию" и нарушению плацентации, увеличивается частота декомпенсированных форм сахарного диабета.

2. увеличивается повреждаемость яйцеклеток

3. снижается резистентность хромосом к химическим мутагенам

II. Экзогенные причины

1. Физические факторы.

Радиационная эмбрио-, фетопатия - комплекс изменений у зародышей после воздействия на них ионизирующим излучением. Последствия такого воздействия зависят от:

- вида ионизирующего излучения (наиболее изучены быстрые нейтроны и рентгеновы лучи)

- суммарной дозы (менее 5 сГр за период органогенеза не индуцирует ВПР)

- срока и длительности воздействия

- индивидуальной чувствительности и др.

Суммарная доза в 10сГр, полученная в период бластогенеза, приводит к прекращению развития, эта же доз в эмбриогенезе может индуцировать пороки развития, а в фетогенезе - пренатальную гипоплазию и функциональные расстройства (преимущественно ЦНС). В общей сложности радиационные поражения зародыша не дают четкого синдрома, а проявляются микроцефалией, задержкой психического развития, катарактой, способствуют увеличению детской заболеваемости и перинатальной смертности.

ВП под воздействием ионизирующего облучения могут возникать путем прямого повреждения внутриутробного плода, а также в результате нарушений обмена веществ, ферментативных процессов, нарушения проницаемости клеточных мембран, происходящих в организме облученной женщины.

2. Среди механических факторов, индуцирующих ВПР, известны амниотические сращения, чрезмерное давление матки или опухоли на развивающийся плод при маловодии, сдавление органов плода опухолью или другим неправильно сформированным органом.

3. Среди химических факторов, имеющих определенное значение в происхождении ВП у человека, можно выделить медикаменты, химические соединения, применяемые в быту, промышленности и сельском хозяйстве, гипоксию и неполноценное питание.

При определении тератогенности того или иного химического фактора необходимо учитывать особенности как организма, так и самого фактора. Тератогенный эффект химических факторов зависит от химического строения вещества, его молекулярной массы, дозы и пути введения в организм. Химические соединения с молекулярной массой более 1 000 через неповрежденную плаценту не проникают и не могут быть тератогенами, т.к. для химических тератогенов характерно прямое повреждение клеток эмбриона. Лекарственные вещества и продукты их обмена в большинстве случаев могут проникать через плацентарный барьер.

Из группы транквилизаторов тератогенная активность на эмбрионы человека доказана лишь для талидомида и диазепама. Талидомид - малотоксичный для взрослого организма препарат - введенный в организм женщины на 4-10-й неделе беременности, приводит к развитию синдрома талидомидной эмбриопатии (синдрома Видемана). Проявляется различными формами дисмелий верхних (укорочение руки в целом и предплечья, аплазия и гипоплазия радиальной при нормальной ульнарной кости, аплазия I и II пальцев, гипоплазия I пальца, мышц тенара или трехфаланговый I палец) и нижних конечностей (единая рудиментарная кость между тазом и стопой, гипоплазия бедренной кости, деформация больше- и малоберцовой костей, изолированная деформация стоп, вывих бедра). Мехнизм тератогенного действия талидомида изучен недостаточно и, возможно, первично повреждается эмбриональная нервная ткань.

Тератогенной активностью обладают многие противоопухолевые алкилирующие средства, т.к. в организме эти препараты взаимодействуют с нуклеиновыми кислотами и ферментами, оказывая цитостатическое действие на интенсивно пролиферирующие ткани, какими и являются ткани эмбриона. Однако удельный вес ВП, индуцированных алкилирующими препратами невелик, т.к. число беременных женщин, нуждающихся в противоопухолевом лечении, сравнительно невелико.

Тератогенный эффект может оказать гиперавитаминоз А. Комплекс пороков, индуцируемых изотретиноином (синтетический аналог витамина А), специфичен: как правило, поражется головной мозг (гидро- и микроцефалия, нарушения развития гистологических структур, аплазия и гипоплазия червя мозжечка), наблюдаются микрофтальмия, микротия, анотия, атрезия наружного слухового прохода.

Наиболее изученной формой авитаминоза, вызывающего уродства, является дефицит фолиевой кислоты. В этом случае аномалии зародышей возникают в период органогенеза. Однако пути реализации тератогенного эффекта до сих пор точно не установлены, т.к. первичный дефект уровня коэнзимов в фолатном цикле может вызвать множественные метаболические сдвиги:

- аномалия дифференцировки митохондрий и нарушение дыхательного ресинтеза АТФ

- дефекты дыхательной цепи, биосинтеза фосфолипидов

- сдвиги профиля фермнтов в тканях.

Морфологические методы обнаруживают частичную гибель клеток и остновку митозов в зачатках. Однако никем строго не показано, что именно эти изменения приводят к морфологическим аномалиям.

При хроническом употреблении алкоголя во время беременности в большом проценте случаев рождаются дети с алкогольным синдромом. Для синдрома характерна врожденная гипоплазия и постнатальный дефицит роста и массы тела, общая задержка физического и психического развития, умеренно выраженные микро- и гидроцефалия, короткие и узкие глазные щели, узкий скошенный лоб, эпикант, утолщенная с узкой красной каймой верхняя губа, гипоплазия нижней челюсти. Развитие синдрома связывают со снижением в тканях эмбриона и плода фолиевой кислоты, которое развивается под воздействием неполных продуктов метаболизма этанола, в частности - ацетельдегида, длительно циркулирующего в крови, поскольку у плода уровень алкогольдегидрогеназы, метаболизирующей алкоголь, составляет всего 10% от нормы для взрослых. Дозовая зависимость не определена, эффект во многом зависит от индивидуальных особенностей матери и плода.

Причинно-следственная связь курения с ВП не установлена, однако известно, что масса новорожденных у курящих женщин ниже, чем у некурящих, чаще разрывы плодных оболочек и преждевременная отслойка плаценты. Пренатальную гипоплазию объясняют прямым воздействием никотина на сосуды матки, а также повышением концентрации карбоксигемоглобина в крови матери.

4. Тератогенный эффект доказан для вирусов краснухи и инклюзионной цитомегалии. Возможен тератогенный эффект вирусов простого герпеса, гриппа, кори, эпидемического паротита, инфекционного гепатита, полиомиелита, ветряной и натуральной оспы, Коксаки. Частота дефектов у плодов зависит от срока беременности, в течение которого произошло заражение. Пораженный плод погибает или рождается с синдромом краснухи, который проявляется пренатальной гипоплазией (недостаток массы тела обычно составляет 15-30%), анемией с тромбоцитопенией, сопровождающейся множественными геморрагиями, увеличением печени, селезенки и врожденными пороками развития.

Вирус цитомегалии обычно поражает плод на 3-4- м месяце и приводит к развитию фетопатий, которые вначале проявляются преимущественно альтеративной, а позднее пролиферативной реакцией тканей внутренних органов. Как следствие альтеративно-пролиферативных процессов развиваются вторичные пороки.

Патогенез ВПР

Пути реализации тератогенных эффектов.

Все виды повреждающих воздействий по первичному механизму можно разделить на две группы:

1) генетические повреждения

2) эпигеномные воздействия через негенетические молекулярные структуры клеток, т.е. все типы нарушений динкамики обмена или молекулярных структур на постгенетическом уровне.

Все виды превичных генетических и эпигеномных нарушений при тератогенезе реализуются на одной из шести стадий развития зачатка:

1) нарушение жизнеспособности клеток, 2) нарушение детерминации,

3) нарушение клеточной пролиферации, 4) нарушение дифференцировки, 5) нарушение организации и межклеточных взаимодействий, 6) нарушение миграции клеток и клеточных пластов. Предполагается, что первичный молекулярный механизм действия тератогена полностью предопределяет клеточную стадию, на которой произойдет реализация повреждения.

Первым "эшелоном" критических факторов тератогенеза являются некоторые ферменты зародышей (гипотеза селективной молекулярной мишени). Доказано, что многие наиболее сильные тератогены относятся к типичным селективным антиэнзимам. Первичное выключение энзима-мишени приводит к различным последствия в зависимости от функций катализатора (см. рис.).

**Теория критических периодов развития**

Критические периоды развития (КПР) - это периоды повышенной чувствительности зародышей к действию эндо- и экзогенных повреждающих факторов. Представления о КПР (Brounow, 1897; Stockard, 1907, 1921) постепенно оформились в теорию благодаря, главным образом, трудам выдающегося советского эмбриолога лауреата Государственной премии СССР П.Г. Светлова.

У млекопитающих критические периоды совпадают с периодами имплантации и плацентации. Первый критический период у человека приходится на конец 1-й - начало 2-й недели беременности. Воздействие повреждающего фактора в это время в основном приводит к гибели зародыша. Второй период охватывает 3-6-ю неделю, когда аналогичное воздействие приводит к врожденным порокам. Критические периоды совпадают с периодами наиболее интенсивного формирования органов и связаны в основном с периодичностью проявления морфологической активности ядер. Терминационные периоды имеют значение лишь для установления причин врожденных пороков, индуцированных тератогенными факторами, поскольку наследственно обусловленные пороки связаны с мутациями, которые, как правило, произошли у родителей или более отдаленных предков, а не у ребенка с врожденным пороком развития.

Процесс индивидуального развития человека

Могут быть выделены следующие механизмы регуляции:

1. Генетические механизмы. Генетический уровень регуляции определяет биохимические процессы внутри клетки, кодирует вещества для межклеточного воздействия, контролирует образование многоклеточности и пр. Генетический уровень регуляции является условием возникновения не только клетки как системы, но и более сложных структур, поскольку процессы, происходящие во множестве клеток, служат основой остальных регулирующих механизмов.

2. Эпигенетические механизмы, то есть влияние внешних для данной популяции клеток факторов, необходимых для развития и способствующих реализации наследственной информации. К этим факторам необходимо отнести, прежде всего, взаимодействие клеток в многоклеточном организме.

При появлении большого числа клеток взаимоотношения между ними разделяются на 2 вида: взаимодействия между клетками одного типа (гомотипические, или межклеточные) и разных типов (гетеротипические, или межтканевые, индукционные).

К эпигенетическим механизмам, реализующимся на уровне гомотипических взаимодействий, можно отнести концентрацию клеток, механические контакты между ними, их пространственную организацию, биомеханическую деформацию, критическую массу клеток (указанные механизмы определяют место клетки среди других, изменение количества сигналов, поступающих от клетки и к ней, а значит, изменяют направление дифференцировки), лучевые (биоэлектрические свойства клеток) и химические факторы.

К эпигенетических механизмам, реализующимся на уровне гетеротипических взаимодействий, помимо указанных, относятся также следующие:

- градиенты: участки тканей и органов, различающиеся по своей структуре и физиологической активности, среди которых появляются локусы наибольшей активности (организационные центры, организаторы, доминантные области). Эффект действия такого организатора выражается в определенно направленном развитии подлежащего воздействию клеточного материала;

- индукционные воздействия. Индукция - воздействие одних структур на другие - является важным процессом регуляции раннего эмбриогенеза. Индукторами могут быть самые обычные факторы, такие как питательные вещества или кислород, уровень рН, определенные концентрации солей, на более поздних стадиях развития - гормоны и множество еще не установленных химических медиаторов. Кроме того, обмен индукторами, взаимные химические и физические воздействия клеток приводят к тому, что дифференцирующийся зародыш развивается как одно гармоничное целое. Несмотря на то, что в результате дифференцировки возникают разнородные зачатки органов и тканей, они остаются объединенными, интегрированными.

3. Функционирование регулирующих систем матери, а впоследствии - и плода: эндокринная, нервная, иммунная, а также кейлонная регуляция.

На развитие зародыша оказывает влияние эндокринная система матери. Половые гормоны матери необходимы для завершения первого деления стадии дробления и влияют на сбрасывание виттелиновой оболочки. Действие половых гормонов на ранний зародыш опосредовано, так как они оказывают влияние на метаболизм эндометрия и миометрия и, следовательно, на сам зародыш.

Влияние материнских гормонов на развитие плода в поздние стадии изучено хуже.

В многочисленных экспериментах было установлено, что сдвиги равновесия гормонов в материнском организме, применение их в качестве лекарственных средств в период беременности могут послужить причиной пороков развития плода. Таким тератогенным эффектом обладают эстрогены, кортикостероиды, андрогены, гормоны щитовидной железы.

**Эндокринная система плода**. На самых ранних этапах развития координация биохимических процессов в организме происходит без участия гормонов плода - они еще не вырабатываются. Однако для дальнейшего нормального онтогенеза организм плода нуждается в согласованной деятельности гуморальных факторов как материнского организма, так и собственных.

Гормоны плода влияют на его рост и становление функций различных органов, способствуют адаптации при рождении.

**Эндокринная функция плаценты.** Большое значение в гуморальной регуляции эмбриогенеза имеет плацента. С появлением плаценты и установлением ее эндокринной функции уменьшается влияние материнских гормонов и гуморальный контроль над развитием плода переходит к плаценте. Гормоны плаценты попадают в организм матери, способствуя сохранению беременности и подготовке к родам.

Так, хорионический гонадотропин сохраняет функцию желтого тела, оказывает стимулирующее влияние на развитие надпочечников и гонад плода. Хориальный соматомаммотропный гормон обладает анаболическим действием, а значит, оказывает косвенное влияние на рост плода. Кроме того, он участвует в поддержании беременности, обладает лактогенным действием. Плацентарный прогестерон и эстроген влияют, в основном, на изменения в организме матери. Не исключено, что плацента является также местом синтеза ряда других гормонов: АКТГ, ТТГ и др.

**Нервная регуляция**

**Нервная система матери**. Нервная система организма матери также оказывает регулирующее влияние на условия развития плода, защищая его от неблагоприятных воздействий со стороны внешней среды. Как известно, между организмом матери и плода не существует анатомической нервной связи, значит, нервные импульсы могут передаваться лишь с помощью гуморальных веществ - медиаторов, осуществляющих передачу возбуждения в синапсах. Происхождение этих медиаторов различное. Во-первых, они могут синтезироваться самим зородышем (в эксперименте медиаторы были обнаружены в бластоцистах млекопитающих). Эти медиаторы участвуют в процессах клеточного деления. Во-вторых, медиаторы синтезируются матерью, проходя через плацентарный барьер, они влияют на ход развития зародыша на более поздних этапах беременности; материнские медиаторы и нервные импульсы влияют на зародыш еще и опосредованно, через ткани матки, изменяя кровоток в плаценте.

Роль нервной системы в развитии плода заключается, прежде всего, в том, что только после обеспечения органа нервными структурами возможен процесс его становления и функционирования, т.е. существует зависимость между иннервацией органа и развитием его структурно-функциональных единиц. Если нарушается нервная трофика органа, то его нормальное формирование, не говоря уже о функции, невозможно.

**Кейлонная регуляция**

Кейлоны - это вещества, специфически подавляющие деление клеток. Они представляют собой белки или гликопротеиды, которые, выходя из клетки, могут проникать в кровоток или транспортироваться по межтканевой жидкости к другим клеткам. Предполагается, что воздействие кейлонов на клетку заключается в торможении вступления клетки в митоз из G2- или G1-фазы в S-фазу, а также во влиянии на процессы синтеза ДНК в S-фазе. Таким образом, определенная концентрация кейлонов данного вида клеток в крови не дает возможности этим клеткам неограниченно размножаться, поддерживает оптимальную численность клеток, необходимую для выполнения функции на определенном уровне. При снижении концентрации кейлонов в крови (например, при резекции части органа) клетки начинают пролиферировать до тех пор, пока их численность не повысится настолько, что они смогут вырабатывать достаточное количество кейлонов для подавления дальнейшего размножения. Снижение чувствительности клеток к действию кейлонов - одна из возможных причин неограниченного размножения клеток, развития злокачественных новообразований.

Кейлоны обладают тканевой специфичностью, но не обладают видовой (например, кейлоны, которые вырабатываются клетками печени, влияют только на клетки печени, причем воздействуют на данный орган при введении их в организм другого вида).

Таким образом, кейлонная регуляция направлена на поддержание оптимальной численности клеток с помощью циркулирующих в крови кейлонов и поддержание равновесия между отдельными клеточными популяциями.

**Скрининг врожденных пороков развития**

Для пренатального скрининга врожденных пороков развития проводят определение биохимических маркеров в материнской сыворотке крови в ходе 2-го триместра беременности, в частности для выявления наличия у плода следующих нарушений:

- Дефекты эктодермы плода (дефекты нервной трубки, дефекты брюшной стенки).

- Хромосомные аберрации плода, наиболее важными из которых являются трисомия 21 пары хромосом (синдром Дауна) и трисомия 18 пары хромосом (синдром Эдварса).

- Акушерские осложнения в ходе 3-го триместра.

Определение уровня a-фетопротеина в материнской сыворотке (МС АФП) используют в качестве скринингового теста на дефект нервной трубки (ДНТ) между 16-ой и 19-ой неделей беременности с 1997 года. Определение МС АФП, используемое в отдельности, позволяет выявить более 70% случаев ДНТ, а в комбинации с ульразвуковым обследованием - около 90%.

Таблица 1. Причины повышения уровня МС АПФ

|  |
| --- |
| Дефекты нервной трубки |
| Поздние роды |
| Внутриматочные кровотечения |
| Плацентопатия |
| Угрожающий выкидыш |
| Перинатальная смерть |
| Многоплодная беременность |
| Гибель одного из эмбрионов при многоплодной беременности |
| Дефект брюшной стенки |
| Триплодия |
| Врожденный почечный синдром |
| Гигрома шеи |
| Маловодие |

АФП, хорионический гонадотропин человека (ХГЧ) и свободный эстриол являются маркерами, используемыми в этом типе скрининга, а возраст матери служит дополнительным скрининговым критерием.

С 1998 г. для оценки степени риска возникновения синдрома Дауна (СД) используют определение уровня трех биохимических маркеров, наиболее тесно связанных с СД: МС АФП, общего хорионического гонадотропина человека (общего ХГЧ) и свободного эстриола (uЕЗ), а также учитывают возраст матери. В последнее время используют также определение вспомогательного маркера СД - ингибина А.

Хоринический гонадотропин ХГЧ) является главным гормоном беременности. Он продуцируется клетками синцитиотрофобласта плаценты и некоторыми опухолями.

Предполагается, что физиологической ролью ХГЧ является стимуляция синтеза прогестерона желтым телом на ранних стадиях беременности. Считается также, что ХГЧ стимулирует синтез тестостерона мужскими половыми железами плода и оказывает воздействие на кору надпочечников эмбриона.

Альфа-фетопротеин (АФП) является специфическим фетальным альфа-глобулином с молекулярным весом 65-70 кДА. Первоначально АФП вырабатывается желточным мешком эмбриона, а с 13-ой недели - печенью плода. Его концентрация постепенно снижается к моменту родов. В течение первого года жизни уровень АФП снижается до очень низких значений, характерных для взрослого человека.

Во время физиологической беременности уровень АФП в амниотической жидкости снижается, а в материнской сыворотке, напротив, возрастает. Уровень АФП, превышающий физиологический всегда служит показателем наличия серьезных нарушений. Определение АФП в амниотической жидкости, полученной при пункции плодного пузыря между 15 и 20 неделями беременности, с 70-х годов используют для пренатальной диагностики открытых дефектов незаращения нервной трубки. Определение уровня АФП в амниотической жидкости проводят также для выявления вторичных аномалий развития плода.

Эстриол является главным стероидным гормоном, синтезируемым плацентой. На первой стадии синтеза, которая происходит в эмбрионе, холестерин, образующийся de novo, либо поступающий из крови матери, превращается в прегненолон, который сульфатируется корой надпочечников плода в дегидроэпиандростерон-сульфат. Гидроксилирование этого соединения в печени по 16 - положению и отщепление сульфата сульфатазами плаценты приводит к образованию эстриола. Поскольку в образовании эстриола принимают участие, как плод, так и плацента, изменение уровня эстриола может служить идеальным показателем функции фето-плацентарной системы.

В материнской крови только небольшая часть эстриола циркулирует в свободном состоянии, основное его количество находится в виде глюкуронида и сульфата. Во время физиологической беременности уровень эстриола постепенно возрастает до 40-ой недели. Пониженный уровень эстриола или его резкое падение свидетельствуют о патологическом состоянии плода. Определение уровней общего или свободного эстриола используют для мониторинга беременности.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Бандажевский Ю.И. Иммунная регуляция онтогенеза. - Гомель. - 1994.
2. Тератология человека / Руководство для врачей. Под ред. Лазюка Г.И. - М., Медицина, 1991.- С.10-79.
3. Милер И. Иммунитете человеческого плода и новорожденного. - Авицена. Мед. изд. Прага. - 1983.
4. Хлыстова З.С. Становление системы иммуногенеза плода человека. - Москва. - Медицина. - 1987.
5. Мельникова В.Ф., Аксенов О.А. Инфекционные плаценты, особенности плаценты как иммунного барьера. //Архив патологии. - 1993. – N 5. - C. 78-80.
6. Патологическая анатомия болезней плода и ребенка. /Под ред. Ивановской Т.Е. и Леоновой Л.В. - М., Медицина. - 1989.