

ОБЩИЕ ВОПРОСЫ ТЕРАТОЛОГИИ

*Институт реабилитации и здоровья человека
ННГУ им. Н.И.Лобачевского*

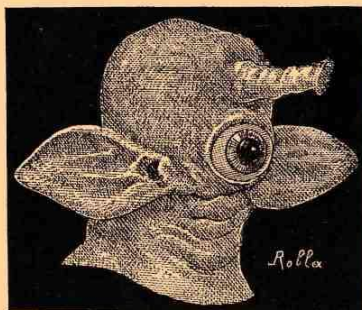
- **Тератология** (от греч. *teratos* - урод, чудовище) - наука об этиологии, патогенезе и проявлениях врожденных пороков развития.
- **Тератология** — это наука, занимающаяся изучением причин происхождения, механизмов формирования и проявления врожденных пороков развития. Важнейшим разделом этой науки является медицинская тератология, которая основное внимание уделяет клиническому проявлению, диагностике этих заболеваний, разрабатывает методы их лечения и профилактики.
- **Тератогенез** - это возникновение пороков развития у плода под влиянием тератогенных факторов (радиация, химические, лекарственные вещества, инфекции). Тератогенным считается такое влияние, которое приводит к пороку развития эмбриона или плода, развивавшегося до этого нормально.



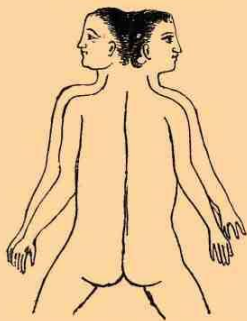
1—3. Три уродливые руки с 1, 2 и 4 пальцами.



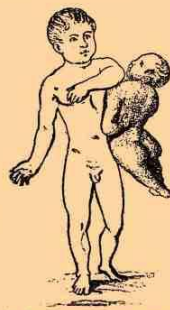
8. Теленок представляющий явление целосемии.



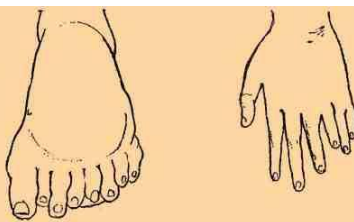
11. Поросяточ, представляющий явление ацефалии и пиклоинии: единственный поздрав на кончике зоботобразного придатка.



15. Янусообразный двойной уродь с раннотрофо развитыми ягодицами.



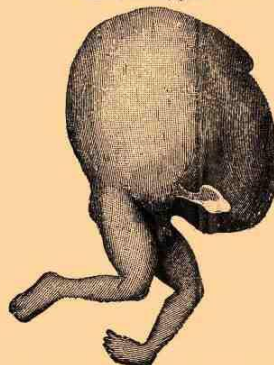
17. Двойное уродство, коего меньший (паразитный) уродь ягодицы сформированы.



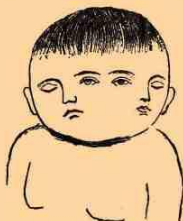
4 и 5. Восьминная нога и семипалая рука.



9. Голова ребенка, представляющая явление аксифефалии.



12. Ацефальный (безголовый) человеческий зародыш.



16. Одноголовый уродь с одной головой, но двумя лицами.



6. Двурасщепленная рука с неподвижным числом пальцев на каждой части.



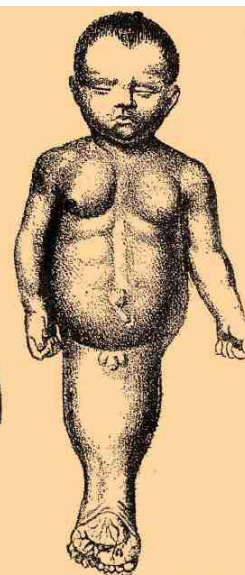
10. Голова субъекта ацефального.



13. Двойной янусообразный уродь (ср. рис. 15) но лицо обращенное к читателю хорошо развито, тогда как противоположное слабо развито. Между двумя сросшимися грудными частями сшивается вульва.



18. Недоразвитое лицо янусообразного уродя того же типа, как изображенный на рис. 13.



7. Уродь со сросшимися ногами



14. Одноголовый двойной уродь.

- Пороки развития, т.е. тератогенные эффекты могут проявляться как анатомическими дефектами (собственно уродства), так и генными или цитогенетическими нарушениями (биохимические и функциональные нарушения).
- Интерес к врожденным порокам объясняется двумя факторами.
 1. Тератология благодаря достижениям эмбриологии, сравнительной анатомии, генетики из науки описательной превратилась в науку познавательную, успехами которой явились не только выяснение причин возникновения врожденных пороков, но и их профилактика.
 2. Врожденные пороки являются частыми и нередко тяжелыми страданиями, занимающими третье место (около 20%) в структуре детской заболеваемости, инвалидности и смертности.

- Показатели популяционной частоты врожденных пороков имеют колебания в широких пределах, иногда достигая 15%.
- Показатель по данным ВОЗ составляет 1,27%.
- Такие значительные различия зависят от полноты учета врожденных пороков, уровня развития здравоохранения, отсутствия четкого определения, какие именно нарушения развития организма следует относить к врожденным порокам и т. п.
- Фактическая частота врожденных пороков составляет не менее 7%, поскольку только пороки сердца, дивертикул Меккеля и удвоение мочеточников наблюдаются почти у 4% новорожденных.

- Большая часть пороков ничем не проявляется и обнаруживается случайно или при специальных исследованиях, поэтому частота 1-2%, приводимая большинством исследователей, отражает суммарные данные, касающиеся лишь тех пороков, которые сопровождаются выраженными нарушениями функции органов или внешнего вида.
- Многочисленными исследованиями по эпидемиологии отдельных врожденных пороков показано лишь незначительное увеличение их частоты у детей за последние 30-40 лет

Тенденции

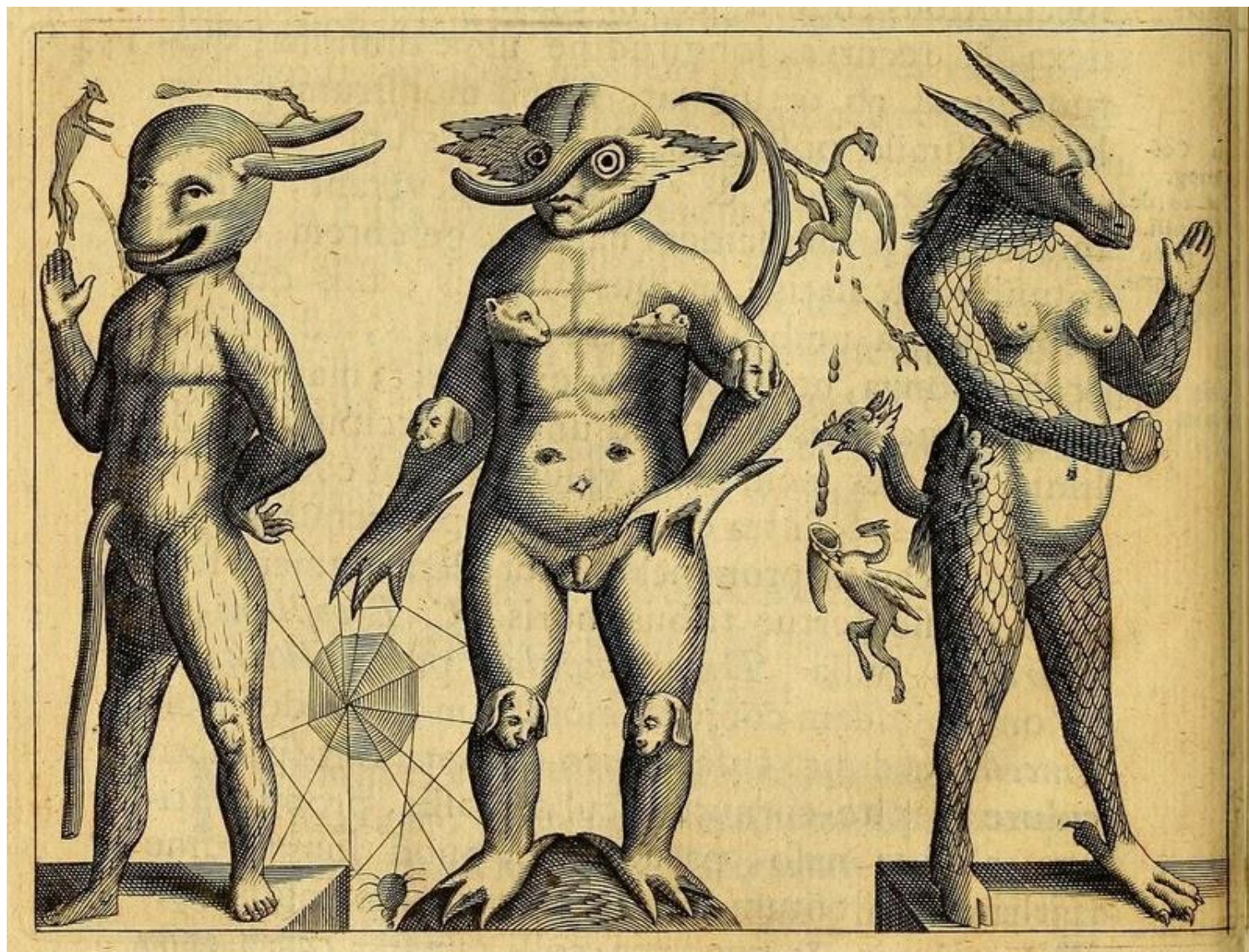
- Возрастает загрязнение окружающей среды веществами, имеющими тератогенное и мутагенное действие.
- Увеличивается возможность контакта населения с источниками ионизирующего излучения и химическими мутагенами.
- До настоящего времени во многих странах еще не налажен жесткий контроль на тератогенность новых химически веществ, в том числе применяемых в быту, промышленности и сельском хозяйстве.
- Увеличивается количество случаев не всегда оправданного сохранения беременностей, протекающих с угрозой выкидыша.
- Улучшилась хирургическая коррекция врожденных пороков.

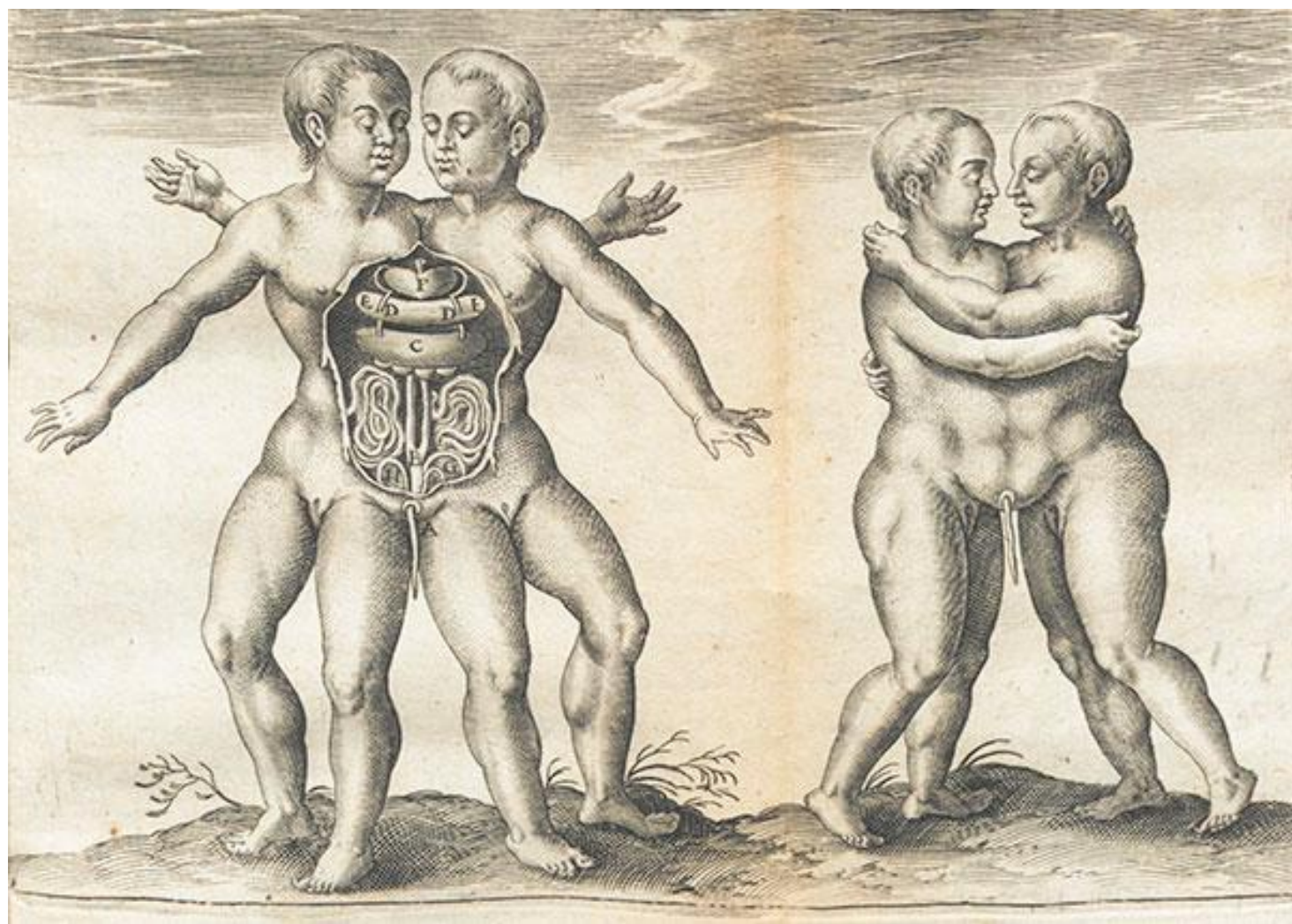
Исторические этапы развития тератологии

- Врожденные пороки развития известны с глубокой древности и несомненно грубые изменения формы тела привлекали к себе внимание и в доисторический период.
- Наскальные рисунки в Австралии, нанесенные много тысячелетий назад, изображают сросшихся близнецов.
- Известно древнеегипетское (свыше 5 тыс. лет назад) изображение больного с хондродисплазией.
- В вавилонской клинописи (3800-2000 лет до нашей эры), переведенной и изданной Британским музеем в 1870 году, имеется таблица, в которой определено 62 вида врожденных пороков.
- Известно, что ряд фараонов XI и XII династий (2400-1780 лет до н. э.) страдали косолапостью.

Исторические этапы развития тератологии

- В древности люди давали фантастические объяснения возникновения пороков, а именно, обвиняли женщину, родившую ребенка с пороками в сожителстве с дьяволом, животными. Очевидно, таким объяснениям способствовали мифы о сфинксах (голова женщины с туловищем льва), кентаврах (получеловек-полулошадь), гарпиях (птица с головой женщины), фавнах (юноша с козлиными ногами).
- В средние века врожденные пороки объясняли сверхестественными силами, совокуплением с животными или во время менструации, а также «материнскими впечатлениями», то есть неожиданными и сильными переживаниями беременной женщины.
- В Америке и в Дании вплоть до XVIII века казнили женщин, родивших детей с врожденными пороками.





- Однако уже в древности известны и материалистические подходы к трактовке происхождения врожденных пороков. Гиппократ, например, объяснял происхождение некоторых пороков механическими воздействиями (травмы, давление) на матку.
- Значительно пополнились знания по тератологии в связи с использованием морфологического метода исследования трупов и плодов. Эти исследования позволили описать многие пороки, определяемые лишь морфологически, и наряду с методами сравнительной анатомии легли в основу теории остановки развития. Эту теорию особенно поддерживал J. Meckel, который считал, что большинство пороков человека есть результат остановки в развитии эмбриогенеза и в определенной мере повторение филогенеза.

- Многие вопросы этиологии и патогенеза врожденных пороков были разрешены при помощи экспериментального метода. Первые попытки получить в эксперименте на гидрах нарушения развития принадлежат А. Trembley (1744).
- Мощным стимулом развития тератологии послужило открытие в 1941 году тератогенного действия вируса коревой краснухи и развившаяся в 1959-61 годах "талидомидная катастрофа", когда после применения беременными талидомида в ряде стран Западной Европы родилось несколько десятков тысяч детей с тяжелыми врожденными пороками. Эти факты заставили мировую общественность по новому оценить данные накопленные экспериментальной тератологией, и пересмотреть взгляды о надежной внутриутробной защите плода человека от воздействия факторов внешней среды.

- Широкое применение в тератологии основных положений генетики значительно обогатило знания об этиологии и патогенезе врожденных пороков и резко расширило возможности их профилактики. Особая роль в этом принадлежит открытию в 1959 году хромосомной этиологии ряда давно известных синдромов (Дауна, Клайнфельтера, Шершевского-Тернера).
- Значительный вклад в развитие тератологии внесли отечественные ученые. В России начало тератологическим исследованиям было положено указом Петра I от 13 февраля 1718 года о создании в Петербурге (в Кунсткамере) «Музея уродливостей». На материале этого музея работали выдающиеся эмбриологи К.Ф.Вольф (1733-1794) и К.М.Бэр (1792-1876), с именами которых связаны первые исследования по тератологии в России.

- Первой русской работой по тератологии была статья академика П.А. Загорского (1811) "Обозрение разнообразных человеческих уродств", в ней автор дает описание многих пороков развития и их классификацию.
- В 1847г. Выходит первая монография П. Дубовицкого "Взгляд на уродливости вообще", в которой содержатся определения различных тератологических терминов, приводятся классификация, этиология и патогенез врожденных пороков.
- Исследования советского эмбриолога П.Г. Светлова позволили разработать теорию критических периодов в онтогенезе, показать значение факторов окружающей среды в происхождении пороков. Благодаря усилиям этого ученого была создана лаборатория эмбриологии Института экспериментальной медицины АМН СССР.

Тератология(от греч. Téras - чудовище, урод) - наука, изучающая уродства. Тератология исследует отклонения от нормального строения организма, обусловленные главным образом нарушениями зародышевого развития.



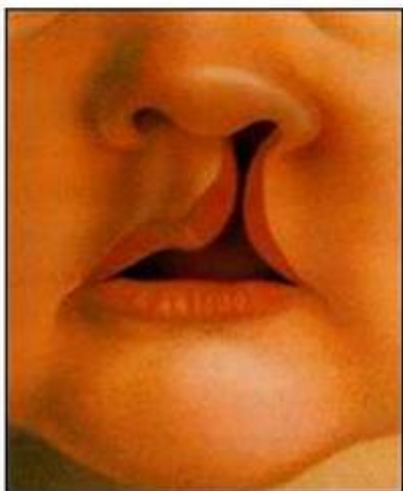
Достижения в области клинической тератологии в нашей стране связаны с именами таких ученых, как Н.М. Амосов, Г.И. Балеров, А.Н.Бакулев, В.И. Бодяжина, П.Г. Светлов, С.Д. Голигорский, А.И. Абрикосов, С.Д. Шахов и других.

Создание в 1969г. В Москве Института медицинской генетики способствовало дальнейшему развитию тератологии.

Врожденные пороки проявляются:

- в отсутствии части или целого органа (отсутствие одной почки);
- в слиянии органа с другими ему одноименными (мышцы);
- в появлении сверх количественного органа (мышцы, сосуды, нервы);
- в изменении положения органа (яички);
- в изменении устройства органа (добавочные доли печени и легкого).

Тератогены - вещества, вызывающие при воздействии на организм тератогенез – формирование аномалий и уродств в результате нарушений процесса эмбрионального развития.



К врожденным порокам относятся следующие нарушения развития:

- **Аплазия** (агенезия) - полное врожденное отсутствие органа или части его. В большинстве случаев оба термина применяются как синонимы, однако чтобы подчеркнуть отсутствие не только органа, но и его зачатка, иногда используют термин «агенезия». Отсутствие отдельных частей органа в ряде случаев обозначается термином, состоящим из греческого слова *oligos* - малый и названия пораженного органа. Например, олигодактилия - отсутствие пальцев, **олигогирия** - отсутствие отдельных извилин головного мозга.
- **Врожденная гипоплазия** - недоразвитие органа, проявляющаяся дефицитом относительной массы и размеров органа, превышающим отклонение в две сигмы от средних показателей для данного возраста. Различают простую и диспластическую формы гипоплазии. Простая гипоплазия в отличие от диспластической не сопровождается нарушением структуры органа.
- **Врожденная гипотрофия** - уменьшенная масса тела новорожденного или плода. По отношению к детям более старшего возраста для обозначения уменьшения размеров тела применяется термин «нанизм» (карликовость).

- **Врожденная гипертрофия** (гиперплазия) - увеличение относительной массы (или размеров) органа за счет увеличения количества (гиперплазия) или объема (гипертрофия) клеток.
- **Макросомия** (гигантизм) - увеличение длины тела. Термины макросомия и микросомия нередко используют для соответствующих изменений отдельных органов. В ряде случаев для обозначения увеличения органов и отдельных их частей используют греческий термин *rahus* - толстый. Например, **пахигирия** - утолщение извилин головного мозга.
- **Гетеротопия** - наличие клеток, тканей или целых участков органа в другом органе или в тех зонах того же органа, где их быть не должно. Такие смещения клеток и тканей, как правило обнаруживается лишь под микроскопом.
- **Гетероплазия** - нарушение дифференцировки отдельных типов ткани. Например, наличие клеток плоского эпителия пищевода в дивертикуле Меккеля. Гетероплазию необходимо отличать от метаплазии - вторичного изменения дифференцированных тканей, связанного обычно с воспалением.

- **Эктопия** - смещение органа, то есть расположение его в необычном месте. Например, расположение почки в тазу, расположение сердца вне грудной клетки.
- **Удвоение** - а также увеличение в числе того или иного органа или части его (удвоение матки, двойная дуга аорты) - название некоторых пороков, определяющих наличие дополнительных органов, начинается с приставки "поли-" (от греч. *Poli* - много), полигирия, полидактилия.
- **Атрезия** - полное отсутствие канала или естественного отверстия.
- **Стеноз** - сужение канала или естественного отверстия.
- **Неразделение** (слияние) - органов или двух симметрично или ассиметрично развитых однояйцевых близнецов. Неразделившиеся двойни называют пагами, добавляя латинский термин, обозначающий место соединения. Например, близнецы соединенные в области грудной клетки называются торакопагами, в области черепа - краниопагами. Название пороков, определяющих неразделение конечностей или их частей, начинается с греческой приставки "*sin-*", "*sim-*" (вместе) - синдактилия (неразделение пальцев), симподия (неразделение нижних конечностей).

- **Персистирование** - сохранение эмбриональных структур, в норме исчезающих к определенному периоду развития (очаги метанефрогенной бластомы в почках новорожденного, артериальный проток или овальное окно у ребенка в возрасте старше 3 мес). Одной из форм персистирования является **дизрафия** (арафия) - незаращение эмбриональной щели (расщелины губы, неба, позвоночника, уретры).
- Врожденные пороки могут проявляться и другими изменениями органов: **нарушение лобуляции** - увеличение (уменьшение) количества долей органа, врожденные ложные водянки (гидроцефалия, гидронефроз), **инверсия** - обратное (зеркальное) расположение органов.

Уродства

- ▶ Встречаются аномалии лица, которые могут быть обозначены как уродства: чрезмерное развитие, недоразвитие или даже полное отсутствие нижней челюсти, рта, глазных яблок, заращение век, заячья губа, волчья пасть, образование лишь половины черепа и мозга, а может быть и полное отсутствие его, многопалость.

Классификация врожденных пороков развития.

I. По этиологическому принципу различают три группы пороков:

1.Наследственные

2.Экзогенные

3.мультифакторные.

Наследственные пороки

- пороки, возникшие в результате **мутаций**, то есть стойких изменений в наследственном материале половых клеток (гаметические мутации), либо в оплодотворенной яйцеклетке (**зиготе**) - (зиготические мутации).
- В зависимости от того, на каком уровне произошла мутация, наследственно обусловленные пороки подразделяются на генные и хромосомные.

Экзогенные пороки

- Это пороки, обусловленные воздействием повреждающих тератогенных факторов.
- Поскольку пороки развития, вызванные тератогенными, могут копировать генетически детерминированные пороки развития, их нередко называют фенокопиями.
- практически любой наследственно обусловленный порок можно получить воздействием тератогенных, то есть средовых факторов.

Пороки мультифакториальной этиологии

- пороки, которые произошли от совместного воздействия генетических и экзогенных факторов, причем ни один из них отдельно не является причиной порока.

II. В зависимости от объекта воздействия патогенных факторов врожденные пороки делятся на:

- 1.гаметопатии,
- 2.бластопатии,
- 3.эмбриопатии
- 4.фетопатии.

- Гаметопатии - повреждения половых клеток (гамет), которые сопровождаются нарушениями наследственных структур.
- Бластопатии - поражения бластоцисты, то есть зародыша первых 15 дней после оплодотворения до момента завершения процесса его дробления. Последствия: двойниковые пороки, циклопия, сиреномелия.
- Эмбриопатии - врожденные пороки, возникшие в результате повреждения эмбриона в срок от 16-го дня до конца 10-й недели внутриутробного развития. К ним относят талидомидные, диабетические и рубеолярные эмбриопатии.
- Фетопатии (от *лат. fetus* - плод) - врожденные пороки, возникшие в период от 11-й недели внутриутробного развития до окончания родов. К ним относят персистирование эмбриональных структур, сохранение первоначального расположения органа, пренатальную гипоплазию органов, а также пороки, связанные с эндокринными болезнями, алкоголизмом матери.

III. В зависимости от последовательности возникновения различают первичные и вторичные врожденные пороки.

- Первичные пороки непосредственно обусловлены воздействием повреждающего агента.
- Вторичные пороки являются осложнением первичных и всегда патогенетически с ними связаны, то есть, являются «пороками пороков».

По распространенности в организме первичные врожденные пороки подразделяются на:

- а) изолированные (одиночные, локальные), локализованные в одном органе;
- б) системные - врожденные пороки в пределах одной системы органов;
- в) множественные - локализованные в органах двух и более систем.

Врожденные аномалии по МКБ 10

- Пороки центральной нервной системы и органов чувств.
- Пороки лица и шеи.
- Пороки сердечно сосудистой системы.
- Пороки дыхательной системы.
- Пороки органов пищеварения.
- Пороки костно-мышечной системы.
- Пороки мочевой системы.
- Пороки половых органов.
- Пороки эндокринных желез.
- Пороки кожи и ее придатков.
- Прочие пороки.
- Хромосомные болезни.
- Генные синдромы.
- Синдромы, обусловленные эмбриопатиями.
- Синдромы не установленной этиологии.
- Не уточненные комплексы множественных пороков.

Этиология врожденных пороков развития

- *Изменения наследственных структур.*
- *Эндокринные заболевания и метаболические дефекты.*
- *Возраст родителей.*
- *Физические факторы.*
- *Химические факторы.*
- *Биологические факторы.*

Изменения наследственных структур.

- Врожденные пороки могут быть следствием мутаций, результатом воздействия тератогенных факторов, либо следствием их сочетания.
- Под **мутацией** понимают стойкие изменения в генетическом аппарате (унаследованные или спорадические),
- под **тератогенным фактором** - любую вредность, которая действуя в период беременности, приводит к развитию врожденных пороков, не вызывая при этом стойких нарушений генетического аппарата.
- Все причины возникновения врожденных пороков можно разделить на внутренние (эндогенные) и внешние (экзогенные).
- К эндогенным можно отнести мутации, эндокринные заболевания матери, возраст родителей; к экзогенным - физические, химические и биологические факторы внешней среды.

Мутации являются одной из наиболее частых причин ВП.

Мутации происходят на трех уровнях организации наследственных структур: **генном, хромосомном и геномном.**

1. Генные мутации связаны с изменением структуры отдельных генов. Они возникают за счет замены отдельных нуклеотидов в цепи ДНК на другие, выпадения или вставки отдельных нуклеотидов, их групп или генов.

2. Хромосомные мутации включают все виды изменений структуры хромосом:

- а) транслокация - это обмен сегментами между хромосомами;
- б) делеция - поломки хромосом с утратой хромосомного материала; частая форма - кольцевидная хромосома, которая образуется в результате поломки в обоих полюсах хромосомы с последующим замыканием оставшейся структуры в кольцо;
- в) дупликация - это удвоение остатка хромосомы;
- г) инверсия - результат двух поломок в одной хромосоме с последующим поворотом на 180° ;

3. Геномные мутации - изменение количества хромосом, чаще всего бывает трисомия (увеличение хромосомного набора на одну) или моносомия (отсутствие одной из хромосом).

Удельный вес хромосомных и геномных мутаций в патологии человека довольно велик. Считается, что не менее трети всех двухнедельных зародышей имеет такие нарушения, большая часть из них погибает внутриутробно в первом триместре беременности. Общее количество живых новорожденных с хромосомным дисбалансом составляет примерно 0,34%. Среди умерших детей в перинатальном периоде частота хромосомных болезней составляет 1:200.

- Мутации у человека, как и у всех других организмов, возникают постоянно в процессе выполнения обычных физиологических функций (спонтанный, или естественный мутагенез), а также 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. Частота только генных мутаций у человека составляет 1-2:1000000 половых клеток, или 1-10 мутаций на поколение.

- Индуцированные мутации могут быть получены воздействием ионизирующей радиации, многими химическими веществами, вирусами.
- К ионизирующим агентам, обладающим мутагенной активностью, относятся электромагнитные излучения (гамма- и рентгеновские лучи), корпускулярные излучения (быстрые нейтроны, альфа-частицы).
- Интенсивность мутационного процесса под воздействием ионизирующей радиации во многом зависит от дозы, вида, и времени воздействия мутагенного фактора, от чувствительности биологического вида, физиологического состояния его тканей и возраста.
- Так, радиационная чувствительность мужских половых клеток - сперматозоидов у обезьян в 2-2,5 раза выше, чем чувствительность аналогичных клеток у мышей.

- Напротив, радиочувствительность женских половых клеток, яйцеклеток обезьян много ниже, чем у мышей и крыс. Яйцеклетки человека в культуре ткани в десятки раз более устойчивы к облучению рентгеновскими лучами, чем аналогичные клетки у мышей и крыс.
- Мутации в соматических клетках встречаются во много раз чаще, чем в половых. При одной и той же дозе мутации хромосом вследствие облучения рентгеновскими лучами в культуре тканей человека наблюдаются в 2 раза чаще, чем под воздействием гамма-излучения, и в 10 раз, чем под воздействием нейтронов.

- В общем, количество мутаций увеличивается прямо пропорционально дозе облучения, однако во многом зависит от мощности дозы. Например, суммарная доза в 12 грей, полученная от источника малой мощности при хроническом облучении, вызывает у мышей в 4-8 раз меньше мутаций, чем при остром облучении в той же дозе.
- Доза, удваивающая уровень спонтанных мутаций (как наиболее удобная единица измерения для характеристики отношений между дозой и числом мутаций у человека), по заключению Комитета ООН, составляет - 0,46 грей для мужчин и 1,25 грей для женщин при остром облучении, а в условиях хронического облучения - 0,38 и 10 грей соответственно.

- Из многих химических мутагенов, известных в экспериментальной генетике, определенное значение могут иметь применяемые в сельском хозяйстве инсектициды, фунгициды, гербициды и некоторые вещества, используемые в промышленности (формальдегид, акролеин, эпоксиды, бензол, мышьяк и другие), пищевые добавки (цикломаты, ароматические углеводороды, тетразан и другие), противоопухолевые препараты (милеран, уретан, сарколизин, ТиюТЭФ, эндоксан).
- Химические мутагены, так же как и ионизирующая радиация, не имеют порога действия. Любое количество химического мутагена, введенного в организм, может вызвать мутагенный эффект. Такой эффект зависит от вида и индивидуальных особенностей животного, от стадии развития клеток, от химического строения вещества и от дозы. Удваивающая доза для человека не определена.

- Хорошо известно повреждение хромосом соматических клеток человека вирусами гепатита В, ветряной оспы и другими. Вместе с тем, прямых доказательств зависимости хромосомных болезней от перенесенных вирусных болезней в современной науке нет.

2. Эндокринные заболевания и метаболические дефекты.

- Различные гормональные расстройства и дефекты обмена веществ у беременных нередко приводят к самопроизвольным выкидышам или врожденным порокам развития. Тератогенный эффект в этой группе заболеваний доказан для сахарного диабета, эндемического кретинизма, вирилизирующих опухолей, фенилкетонурии, галактоземии, гистидинемии. Наибольшее значение имеют поражения плода при инсулинзависимом сахарном диабете и фенилкетонурии.
- При диабете беременных известны две формы повреждения: **диабетическая эмбриопатия и диабетическая фетопатия.**

- Диабетическая фетопатия характеризуется большой массой ребенка при рождении, обусловленной, главным образом, отложением жира в подкожной клетчатке, гиперплазией островкового аппарата поджелудочной железы (незидиобластоз), увеличением печени, сердца и селезенки, дистрофическими изменениями паренхиматозных органов. Иногда наблюдаются множественные фолликулярные кисты яичников у девочек. В последующем такие дети отстают в умственном развитии.
- Диабетическая эмбриопатия проявляется комплексом врожденных пороков, из которых 37% приходится на пороки костно-мышечной системы, 24% - на пороки сердца и сосудов и 14% - на пороки центральной нервной системы.

- Несмотря на то, что частота диабета у рожениц составляет 1 случай на 580-650 родов, доля врожденных пороков развития у таких больных не велика. Они обычно развиваются в случаях манифестирующих форм заболевания и, главным образом, у тех женщин, у которых первые признаки заболевания появляются в период полового созревания.
- Пороки развития у детей при сахарном диабете матери наблюдаются не более чем в 6% случаев. Причины развития врожденных пороков при диабете не установлены. Предполагается, что решающую роль в этом играют гипергликемия и гипoinsулинемия.

- **Фенилаланиновая эмбриопатия** развивается у плодов женщин, страдающих фенилкетонурией или являющихся носителями гена этого заболевания. Поражение плода происходит при содержании фенилаланина в крови матери выше 30 мг/л. Высокая концентрация фенилаланина в крови больных фенилкетонурией происходит после прекращения специального диетического лечения.
- **«Перезревание»** половых клеток как одну из причин врожденных пороков у человека признают многие исследователи. Под этим термином понимают комплекс изменений в яйцеклетках и сперматозоидах, произошедших от момента их полного созревания до момента оплодотворения. «Перезревание» яйцеклеток может быть как внутри яичника, так и вне его. В первом случае это связано с гормональными расстройствами, в частности при недостаточности гонадотропных гормонов гипофиза, что особенно часто бывает у женщин в пременопаузальном периоде.

3. Возраст родителей.

- Поскольку репродуктивной функции организма присущи общебиологические законы (развитие, зрелость, увядание), естественно ожидать более частого рождения неполноценного потомства как в период становления, так и в период увядания репродуктивной функции родителей.
- Известно, например, что врожденные пороки опорно-двигательного аппарата и дыхательной системы несколько чаще наблюдаются у детей, родившихся у юных матерей, чем у детей родившихся у женщин в возрасте 22-35 лет.
- У матерей в возрасте старше 35 лет увеличивается число детей с множественными пороками и пороками центральной нервной системы, особенно у первородящих.

- Наиболее четкая зависимость от возраста матери прослеживается при хромосомных болезнях. Так частота рождения детей с синдромом Дауна у женщин в возрасте 30-34 лет составляет 1:510, в возрасте 35-39 лет - 1:185, в возрасте 40-44 - 1:63, в возрасте старше 45 лет - 1:24. Подобная зависимость обнаружена и у отцов.
- Учащение рождения детей с врожденными пороками у немолодых родителей обусловлено рядом внутренних и внешних факторов. По-видимому, ведущее значение имеет старение половых клеток, которое в основном сводится к увеличению частоты мутаций.
- Чем старше родители, тем больше вероятность иметь дополнительные мутации.
- Немолодые родители значительно чаще болеют различными заболеваниями, ухудшающими выполнение репродуктивной функции. В этом возрасте, например женщины чаще болеют сахарным диабетом, тератогенное значение **которого** не вызывает сомнений.

4. Физические факторы.

- Среди экзогенных тератогенных факторов - физические занимают первое место.

1. Радиационные воздействия. Тератогенный эффект ионизирующего излучения известен давно. Однако эти данные были получены на основе эксперимента, прямых же доказательств тератогенного действия ионизирующего излучения в тех дозах, которые наиболее часто получает современный человек, нет. Имеющиеся данные по этому вопросу в литературе противоречивы. Малоубедительными оказались и результаты статистических исследований рождения детей с врожденными пороками у женщин, находившихся во время беременности при атомной бомбардировке японских городов Хиросима и Нагасаки. Однако в связи с тем, что у всех исследованных видов животных под воздействием ионизирующего излучения получены врожденные пороки, такой эффект не исключается

- Порог чувствительности для человека не установлен, но общепринятым считается, что острое облучение в дозе 0,1 греЙ в периоде преимплантации достаточно для прекращения развития зародыша; облучение в дозе 0,1 греЙ и больше в период активного созревания органов эмбриона может индуцировать развитие врожденных пороков.
- По аналогии с экспериментальными данными наиболее чувствительной к лучевому повреждению является центральная нервная система.
- Тератогенный эффект, по-видимому, может быть получен воздействием любого вида ионизирующего излучения и зависит не только от стадии развития зародыша, на которой произошло облучение, но во многом еще и от дозы, вида и мощности ионизирующего излучения, а также от индивидуальной чувствительности организма.

- Суммарная доза от дробного облучения менее эффективна, чем аналогичная доза острого облучения.
- Врожденные пороки под воздействием ионизирующего облучения могут возникнуть путем прямого повреждения эмбриона, а также в результате нарушения обмена веществ в организме облученной женщины.
- Специфического комплекса пороков ионизирующее излучение не дает, однако наиболее часто в таких случаях наблюдаются пороки преимущественно центральной нервной системы, глаз, черепа.
- В общей сложности вклад ионизирующего облучения в происхождение врожденных пороков невелик, поскольку суммарная доза действующая на плод при подавляющем большинстве исследований беременных или профессиональном облучении значительно меньше 0,1 грей.

2. Механические воздействия.

- Среди механических факторов, индуцирующих врожденные пороки развития, известны амниотические сращения, чрезмерное давление матки на развивающийся плод при маловодии, сдавление органов плода врожденной опухолью или неправильно сформированным органом.
- Амниотические сращения (тяжи Симонара) могут привести к перетяжкам на коже, гипоплазии дистальной части конечности или общей гипоплазии плода в случаях сдавления тяжем пуповины.
- Вместе с тем, амниотические сращения и маловодие чаще являются следствием пороков, чем их причиной.

5. Химические факторы.

- При оценке химических факторов, как возможных тератогенов, кроме учета стадии развития эмбриона, его генетически обусловленной чувствительности и состояния организма матери, необходимо учитывать химическое строение вещества, его способность преодолевать плацентарный барьер, суммарную и одноразовые дозы введенного в организм беременной вещества, скорость и полноту метаболизма и многие другие факторы.
- Способность химических веществ проникать через плаценту зависит от многих факторов, в частности от молекулярной массы, растворимости в липидах, связывания с белками плазмы. Химические вещества с молекулярной массой более 1000 Д через неповрежденную плаценту к плоду не проникают.

- Большое значение имеет доза вещества. В эксперименте можно получить тератогенный эффект массивными дозами многих химических веществ, однако в практике такие экстремальные ситуации наблюдаются чрезвычайно редко.
- Более того, проведенный анализ исходов беременности у женщин, принявших с целью суицида (самоубийства) массивные дозы различных медикаментов, тератогенный эффект не был выявлен.
- Среди химических веществ, имеющих определенное значение в происхождении врожденных пороков можно выделить медикаменты, химические соединения, применяемые в промышленности, быту, сельском хозяйстве.

1. Медикаменты. В 1959-61 годах в ряде стран Запада разразилась «талидомидная катастрофа», когда после применения беременными седативного средства талидомида родилось несколько десятков тысяч детей с врожденными пороками развития (**талидомидная эмбриопатия**).
 - Талидомид - малотоксичный для взрослого человека препарат, введенный в организм женщины на 4-10 неделе беременности вызывает различные пороки конечностей.
 - Известны и другие препараты, вызывающие возникновение врожденных пороков: антикоагулянты, противосудорожные, цитостатики, иммуносупрессоры, гормоны.
 - В литературе нет достоверных данных о тератогенном действии антибиотиков и антипаразитарных средств, используемых в терапевтических дозах.

- Рассматривая значение в тератологии медицинских препаратов нельзя не остановиться на увеличении количества самопроизвольных абортов и врожденных пороков у работников анестезиологической службы и медицинского персонала операционной, а также у их потомков.
- Этот факт подтвержден во многих странах. Проведенные Американским обществом анестезиологов исследования показали, что у женщин, работающих в операционных блоках, количество врожденных пороков увеличено у потомства в 1,5-2 раза по сравнению с другими категориями работниц.

2. Химические вещества, применяемые в быту. Наибольший интерес представляет алкоголь. На значение хронического алкоголизма в развитии врожденных пороков развития указывалось давно.

- Поражение плода у женщин больных алкоголизмом называется «фетальный алкогольный синдром». Он встречается у 0,1-0,2% новорожденных, а частичные его проявления отмечаются в 0,5%.
- Алкогольный синдром плода проявляется **алкогольной эмбриофетопатией**. У больных детей часты пороки центральной нервной системы (микроцефалия), костей лицевого черепа, опорно-двигательного аппарата. Все они отстают в умственном развитии - страдают **олигофренией**.
- Причинно-следственная связь табакокурения с врожденными пороками не установлена. Однако хорошо известно что у курящих матерей масса новорожденных значительно ниже (гипотрофия), чем у некурящих. У них чаще возникают разрывы плодных оболочек и преждевременная отслойка плаценты.

3. Химические вещества, применяемые в промышленности и сельском хозяйстве.

- Широко используемые в промышленности и сельском хозяйстве бензин, бензол, фенолы, окись азота, ядохимикаты, свинец, пары ртути обладают токсическим действием на эмбрион.
- Воздействие их может вызвать самопроизвольный аборт, внутриутробную смерть плода или рождение ослабленного ребенка.
- Практически все перечисленные вещества в эксперименте приводят к возникновению врожденных пороков развития.
- Более того, эти вещества, например ядохимикаты, загрязняя окружающую среду, отрицательно влияют на биологические объекты, обитающие в ней.

- Загрязнение окружающей среды веществами, вызывающими мутации и нарушение развитие эмбриона небезразлично и для человека.
- Так, в 1977 году опубликованы данные о рождении в Японии детей с так называемой болезнью Минатама, проявляющейся аномалиями со стороны центральной нервной системы. Развитие этих пороков объяснялось отравлением в течение беременности метилртутием женщин, проживающих в населенных пунктах вдоль залива Минатама. Источником отравления явилась рыба и моллюски, употребляемые в пищу местным населением.

- **Гипоксия.** Кислородное голодание - гипоксия является одной из возможных причин возникновения врожденных пороков развития.
- В период органогенеза гипоксия тормозит плацентацию и развитие зародыша.
- Наиболее частыми заболеваниями беременных, ведущими к кислородному голоданию плода являются декомпенсированные пороки сердца и анемии.

- **Неполноценное питание.**
- Голодание матери, как причина врожденных пороков имеет ограниченное значение, поскольку запас энергетических веществ и пластического материала в организме женщины достаточен, чтобы возместить этот дефицит в течение короткого времени усиленного органогенеза.
- При хроническом голодании, рождаются дети с малой массой.
- Большое значение имеет дефицит микроэлементов, в частности меди, цинка, марганца. Это может быть связано с низким содержанием этих микроэлементов (безмясная диета) в пище, или с нарушением их всасывания в кишечнике (различные заболевания пищеварительного тракта). Недостаток микроэлементов в эксперименте ведет к формированию самых различных пороков, но в первую очередь пороков иммунной системы (агенезия и гипоплазия тимуса, лимфатических узлов).

6. Биологические факторы.

- 1. Вирусы. После открытия в 1941 году австралийским офтальмологом N.Gregg тератогенного эффекта вируса коревой краснухи этим биологическим факторам стали придавать большое значение, как одной из причин врожденных пороков. Установлено, что вирус краснухи и другие вирусы способны преодолевать плацентарный барьер. При заражении беременной в I триместре беременности врожденные пороки развиваются в 22% случаев, при заражении во II триместре - в 25,2%, в III триместре - в 14,2%, в IV триместре - в 1,1%. У детей с **рубеолярной эмбриопатией** отмечаются пороки сердца, глаз (катаракта, микрофтальмия). Кроме вируса краснухи тератогенный эффект доказан у цитомегаловируса (пороки центральной нервной системы, органов пищеварительной системы, легких).

Биологические факторы.

- Протозойные инфекции. Тератогенный эффект среди протозойных инфекций известен только у плазмодия - возбудителя малярии и токсоплазмы. Однако в первом случае он доказан только в эксперименте. Токсоплазма поражает плод как правило в фетальном периоде и это является следствием возникновения поражения центральной нервной системы (микроцефалия, гидроцефалия).
- Бактерии и грибы. Достоверных случаев развития врожденных пороков бактериальной или грибковой этиологии в литературе не описано.

Тератогены человека

<i>Тератогены</i>	<i>Врожденные пороки</i>
Вирус краснухи	Катаракта, глаукома, пороки сердца, глухота
Вирус простого герпеса	Микрофтальмия, микроцефалия, нарушение зрения
Токсоплазмоз	Гидроцефалия, микрофтальмия
Талидомид	Дефекты конечностей, пороки сердца
Алкоголь	Алкогольный синдром плода
Никотин	Задержка внутриутробного развития, преждевременные роды

ПАТОГЕНЕЗ. Критические периоды развития.

- Большое значение в понимании патогенеза врожденных пороков развития сыграло учение E.Schwalbe о тератогенетическом терминационном (от лат. *terminus* - предел, граница) периоде, а также учение C.Stockard и П.Г.Светлова о критических периодах развития.
- Главным признаком **критических периодов** считается высокая чувствительность зародыша к действию внешних патогенных агентов.
- Первый критический период у человека приходится на конец 1-й - начало 2-й недели беременности. Патогенные воздействия в это время в основном приводят к гибели зародыша.
- Второй период охватывает 3-6-ю недели, аналогичное воздействие в это время чаще обуславливает врожденные пороки. Критические периоды совпадают с периодами наиболее интенсивного формирования органов и связаны с периодичностью проявлений морфологической активности ядер.

- Е. Schwalbe ввел понятие о *тератогенетическом терминационном периоде (ТТП)*, рассматривая его как *предельный срок, в течение которого тератогенный фактор может быть причиной врожденных пороков*. Иными словами, патогенный агент может вызвать врожденные пороки лишь в случае, если он действует до окончания формирования органа. Если время действия патогенного агента совпадает с тератогенным терминационным периодом, то он может быть принят как вероятная причина врожденного порока. Если же патогенный агент действует позднее тератогенного терминационного периода, он заведомо не может быть причиной порока.

- В экспериментальной тератологии хорошо известно, что вид порока зависит не только от характера тератогена, но во многом и от времени его воздействия. Так, воздействуя в разные периоды эмбриогенеза одним и тем же тератогенным фактором, можно получить различные пороки, и, напротив, применяя различные тератогены в одно и то же время, можно получить одни и те же пороки. Определенная специфичность тератогенных факторов известна и у человека. Например, талидомид поражает преимущественно зачатки мезодермального происхождения, индуцируя различные дисмелии, антиконвульсанты чаще индуцируют расщелины неба и пороки сердца, антикоагулянт варфарин повреждает эпифизы трубчатых костей.
- Вместе с тем следует отметить, что как не существует периодов, когда эмбрион был бы одинаково чувствителен к различным тератогенам, так и нет стадий, когда эмбрион был бы стоек ко всем повреждающим воздействиям.

- Русский ботаник П.И.Броун. работая с сеянцами злаков, всходами картофеля и некоторыми другими растениями, пришел к выводу, что в развитии растений существуют периоды, когда организм более или менее стоек к действию различных внешних агентов, и периоды, когда чувствительность к тем же агентам значительно повышается. Периоды, в которых чувствительность к тератогенным факторам была повышена, он назвал "критическими".
- В 1921 года Ц.Стоккард предложил различать такие критические периоды и в развитии животных. Индивидуальное развитие, по воззрениям Стоккарда, представляет собой ряд последовательных этапов, различающихся скоростями развития органов или их систем. Наибольшая скорость развития наблюдается в критические, узловые периоды эмбриогенеза, такие, как имплантация, образование плаценты или нервной системы, формирование конечностей и др.

Три основных положения Стоккрада

- один и тот же тератоген при воздействии на разных стадиях развития может вызывать различные аномалии;
 - одна и та же аномалия может быть следствием действия разных тератогенов;
 - тип аномалии зависит от стадии развития
- Эту теорию приняли не все исследователи. Ныне теория критических периодов не кажется такой однозначной, как несколько десятилетий назад. Однако следует отметить, что не все исследователи признают объяснение критических периодов в том виде, как их сформулировал автор теории.

Сейчас не подлежит сомнению, что

- эмбрион более чувствителен к внешним воздействиям, чем взрослый организм (убедительнейший пример того — влияние талидомида)
- на протяжении всей беременности восприимчивость зародыша и плода к действию чужеродных факторов различна: на одних сроках беременности действие тератогена может быть максимальным и вызывать гибель зародыша или формирование анатомических уродств, на других - оно может быть минимальным или отсутствовать совсем.
- Можно также утверждать, что на ранних этапах развития повреждаемость закладок различных органов зародыша очень высока, но со временем, после формирования органов, она понижается в плане анатомических уродств, но повышается в плане функциональных нарушений.

- Весьма важным обстоятельством является тот факт, что понижение это не монотонное: на общем фоне падения чувствительности к действию альтерирующего (лат. *alteratio* — изменение) фактора обнаруживаются короткие периоды (обычно называемые критическими), когда чувствительность зародыша к такому фактору резко возрастает.
- Краткосрочное возрастание чувствительности в эти периоды эмбриология объясняет тем, что именно в данные моменты в зародыше происходят важнейшие формообразовательные процессы, определяющие судьбу зачатков отдельных органов или зародыша в целом. Это, например, первые деления дробления зиготы, имплантация, плацентация, начало образования нервной системы или закладка других крупных систем органов (см. табл.).

Критические периоды эмбриогенеза человека, в неделях (Мур, 1973)



- **Примечание к таблице:**
- В первые две недели развития воздействие внешних тератогенов обычно приводит к гибели зародыша;
- с 3-й по 8-ю недели - к крупным морфологическим отклонениям;
- начиная с 9-й недели у зародыша, как правило, возникают физиологические дефекты и малые морфологические отклонения.
- Красным отмечены стадии наибольшей, серым - наименьшей чувствительности зародыша к тератогенам.
- Согласно современным представлениям, внешние факторы-тератогены, действующие в периоды раннего эмбрионального развития, приводят либо к гибели зародыша, либо к аномалиям его строения. Антенатальная (то есть до рождения) гибель у человека, вызванная нарушениями внутриутробной жизни, достигает 70 %. То есть из каждых десяти зачатий семь заканчиваются смертью зародыша.

- Аномалии развития, уродства, возникают главным образом в период органогенеза, то есть тогда, когда согласно теории критических периодов, закладки органов наиболее активно развиваются: когда они возникают из группы малоспециализированных клеток, устанавливаются их форма, соотношения частей.
- Органогенез заканчивается в основных чертах примерно к началу третьего месяца беременности. "Эмбриогенез: два хороших месяца для хорошей жизни".
- Безусловно, первые два месяца являются важнейшими в развитии эмбриона человека. Первые две-две с половиной недели развития, которые играют, главную роль в судьбе зародыша, обычно еще не воспринимаются женщиной как беременность, поэтому в этот период для нее особенно велика опасность подвергнуться нежелательному воздействию — безвредному для взрослого и поэтому не принимаемому всерьез, но пагубному для зародыша.

- Односторонность представлений о "двух хороших месяцах" заключается в том, что и последующие месяцы чрезвычайно важны для нормального развития плода. Не подлежит сомнению, что тератогенные воздействия в плодном периоде приводят к различным функциональным отклонениям, в том числе к нарушениям психики и поведенческих реакций, к нарушениям обмена веществ и другим отклонениям, не носящим выраженный анатомический характер. В последние годы даже появилась новая ветвь науки об уродствах — тератология поведения.
- Более того, крайне важным является и период, предшествующий "двум хорошим месяцам": от того, в каких условиях созревают половые клетки, будет зависеть очень многое. Формирующиеся гаметы легко подвергаются патологическим воздействиям (н-р, алкоголя)

Формирование плода под действием ложного сигнала

- Согласно современным представлениям биологии развития, в каждой клетке зародыша подавляющая часть генетической информации, закодированной в ДНК, находится в неактивном состоянии; "работают" лишь немногие гены - контролирующие синтез тех белков, которые в данный момент нужны клетке для выполнения определенных функций.
- Естественно, что в ходе эмбриогенеза происходит изменение выборочной активности генов: только что работавшие — "замолкают", нередко навсегда, другие, наоборот, включаются в активную деятельность. Смысл этих процессов понятен: зачем зародышу, например, синтезировать белки хрусталика, если еще и глаза-то нет? И зачем хрусталиковые белки нужны в клетках, которым суждено стать, допустим, зачатком мышечной системы? Белки хрусталика начнут синтезироваться только там и только тогда, где и когда в этом возникнет необходимость (хотя гены этих белков есть в каждой клетке организма).

- Таким образом, начало образования новых для зародыша систем органов связано с реализацией новых объемов генетической информации. В относительно коротком временном интервале (который и называют критическим периодом) решается судьба группы клеток, определяется путь их дальнейшего развития .
- Данные процессы неразрывно связаны с возрастающей способностью группы клеток воспринимать внешние по отношению к ней сигналы, которые, как полагают, исходят от других клеток и необходимы для возникновения качественных различий между частями развивающегося организма.

- Представим себе, что ожидаемый клетками сигнал окажется не тем, которым определяется нормальный ход событий. Клетки могут воспринять и его, в том случае, когда восприятие внешнего сигнала не отличается высокой специфичностью, поскольку клетки эмбриона не в состоянии отличить изменяющий их сигнал от нормального. Но даже если они такой сигнал и различают, то не могут ему противодействовать, если действие внешнего фактора превышает некий физиологический порог, физиологическую норму. Таким образом закладывается начало аномалии развития или анатомического уродства.
- Возникновения дефектов в закладке того или иного органа будет зависеть от "сродства" этих клеток к конкретному фактору, т.е., например, клетки нервной системы должны иметь "сродство" к сигналу конкретного тератогена, к которому клетки, например, сердечной мышцы такой чувствительности не имеют. В таких случаях у зародыша поражаются не все закладки, а только те, которые воспринимают сигнал этого тератогена, вызывающего уродства преимущественно в определенных системах.

- В зависимости от того на какой стадии закладки органов придет родственный клеткам альтерирующий сигнал, будет поражен тот или иной орган и сформируется, соответственно, уродство в той или иной системе.
- Например, сигнал, влияющий на процесс закрытие нервной трубки, поступивший к клеткам в период формирования нервной системы, приведет а анатомическим уродствам нервной системы. Однако если этот же сигнал поступит к зародышу после смыкания нервных валиков, то "разомкнуть" он их уже не сможет, то есть анатомического уродства не будет, но это не значит, что нервная система не будет поражена. В закладках и головного, и спинного мозга еще долго будут проходить сложные формообразовательные процессы, которые в неменьшей степени подвержены тератогенезу, но сам тип уродства будет, конечно, иной.

- В других случаях воздействие альтерирующего фактора может проявляться только в определенный, относительно короткий промежуток времени, за пределами которого эмбрион будет нечувствителен к его влиянию.
- Известны варианты, когда альтерирующие факторы вызывали различные уродства на той стадии развития, когда наблюдалось воздействие данного тератогена.
- Для талидомида, например, определены такие критические периоды:
 1. применение этого вещества на 21—22-й дни беременности приводит к недоразвитию или полному отсутствию ушей и параличу черепно-мозговых нервов у человеческого зародыша;
 2. прием талидомида на 24—27-й дни вызывает максимальную фокомелию рук, а еще через два дня — ног;
 3. 34—36-дневный зародыш отреагирует на талидомид недоразвитием пальцев и сужением некоторых отделов кишечника.

- При длительном приеме лекарства беременной женщиной у зародыша могут возникнуть все эти аномалии. Если же талидомид применялся изредка, от случая к случаю, то ребенок приобретает лишь отдельные "талидомидные" пороки: страдают органы, морфогенез которых во времени совпал с употреблением препарата.
- На поздних сроках беременности, когда все основные органогенезы уже практически окончены, плод на тератогены будет реагировать иначе. Анатомические аномалии у плода в это время не возникают — тератогены не могут разрушить уже сформировавшийся орган, их действие связано, как уже говорилось, с вмешательством в процесс формирования, но даже незадолго до рождения альтерирующие факторы небезопасны для плода: они могут не только осложнить течение родов, но и привести к нарушениям нормальной работы сердечно-сосудистой, нервной, эндокринной и половой систем плода, то есть к возникновению функциональных нарушений.

- Ситуация усугубляется еще и тем, что выявить эти нарушения обычно удастся не скоро. Например, отклонения в высшей нервной деятельности обнаружатся только ко времени, когда ребенок должен будет совершать довольно сложные поведенческие акты; аномалии репродуктивной системы проявят себя с наступлением половой зрелости.
- Таким образом, на начальных этапах беременности альтертирующие воздействия преимущественно вызывают либо гибель зародыша (особенно это характерно для первых двух-трех недель), либо анатомические аномалии, уродства.
- Чем ближе срок наступления родов, тем меньше вероятность возникновения грубых структурных нарушений, но выше опасность появления нарушений функциональных.

- **непрямым путем**, например, тепло, холод, травма. Действие таких тератогенных факторов будет вначале компенсироваться специальными механизмами поддержания постоянства внутренней среды, то есть механизмами, противодействующими такому влиянию в организме матери.
- Что же касается воздействия химических агентов, то ситуация еще сложнее — противодействие здесь многостороннее.

Зависимость "доза тератогена" - "последствия".

- Можно предположить, что должны существовать какие-то совсем низкие концентрации веществ, не вызывающие в зародыше никаких последствий; постепенное увеличение их дозы должно привести к постепенному нарастанию тератогенного эффекта, а затем и к смерти зародыша.
- Действительно, такая прямо пропорциональная зависимость во многих случаях существует. Во многих, но не во всех.
- Прежде всего, сложности возникают при определении того, что именно считать тератогенным эффектом. Если только появление анатомических дефектов, то тем самым сужаются представления о возможном проявлении отдаленных последствий вредного фактора, а их изучение — задача сложная, трудоемкая и дорогостоящая (н-р, в США на полномасштабные испытания биологической активности выпускаемых пестицидов, тратится в среднем 13 миллионов долларов для каждого вещества;

- Нельзя не учитывать и то, что зародыш — не застывшая система, один и тот же тератоген может проявлять на начальных сроках беременности только эмбриотоксическую активность, позднее — как эмбриотоксическую, так и тератогенную, причем иногда при очень небольшом изменении дозы. Например, актиномицин Д вызывает гибель у одних эмбрионов практически в той же концентрации, при которой у других наблюдается возникновение уродств. В ряде экспериментов с заведомыми тератогенами показано, что увеличение дозы в определенное количество раз вовсе не обязательно вызывает возрастание числа уродливых зародышей в точно такой же пропорции. Иногда возрастание концентрации тератогена лишь вдвое может привести к изменению эффекта от минимального до максимального.

- Другими словами, сложностей при построении кривых "доза— эффект" для каждого конкретного вещества много. Однако уже только представление о существовании зависимости между концентрацией вещества и вызываемыми им последствиями чрезвычайно важно и актуально. Понимание этой проблемы связано в первую очередь с определением так называемых пороговых доз тератогена, иными словами, для любого тератогена можно подобрать некую — пороговую — концентрацию, ниже которой он не будет вызывать уродства или гибель зародыша.
- Вроде бы все ясно: идет ли речь о лекарстве или о содержании каких-нибудь веществ в воздухе либо воде,— нужно стараться лишь не превышать эти пороговые уровни.

- Но уже в начале 70-х годов было показано, что некоторые тератогены имеют еще и мутагенную активность, то есть вызывают изменения в наследственном аппарате клеток. При этом иногда особенно страдают формирующиеся половые клетки, иначе говоря, неблагоприятный эффект оказывается отсроченным — он проявляется лишь в следующем поколении. Разумеется, мутации могут возникнуть и в других клетках.
- Главная же опасность здесь заключается в том, что, по-видимому, для мутагенов пороговых доз не существует: достаточно вызвать нарушения в одной клетке, и, по крайней мере, теоретически аналогичные нарушения в результате делений измененной клетки будут скопированы в очень широких пределах. Поэтому речь должна идти не о недопустимости превышения содержания тератогена, а о полном его устранении от контактов с людьми.

Методы диагностики врожденных пороков развития.

В тератологии человека применяются

- клинические
 - Антенатальные
 - Морфологические
 - генетические методы диагностики.
-
- Комплекс этих методов необходим как для диагностики порока, так и для определения типа его наследования и величины генетического риска.

1. Анамнез - совокупность сведений, получаемых при медицинском обследовании путем опроса самого обследуемого и (или) знающих его лиц. При сборе анамнеза особое внимание уделяется на наличие сходных пороков развития у родителей, сибсов и других родственников пробанда, а также выяснению не являются ли родители больного кровными родственниками и не является ли их брак эндогамным. Это позволяет хотя предположительно судить о причине возникновения пороков.

2. Осмотр больного с пороками развития приобретает особое значение, поскольку правильный диагноз может быть установлен лишь при учете всех особенностей внешнего вида, в том числе и таких, которые не имеют никакого функционального значения: размер глазных щелей, размер ресниц, форма и положение ушей, расстановка глаз, форма твердого неба, положение пальцев кистей и тому подобное.

3. Дерматоглифика - специфический метод клинического исследования, характеризующийся анализом кожного узора на ладонях, подошвах и сгибательной поверхности пальцев. Кожные узоры состоят из сосочковых линий (гребешков). Дерматоглифика является внешним отражением сложных процессов формирования и развития конечностей и зависит от морфогенеза костной, мышечной, сосудистой и нервной систем, а также от состояния дермы и эпидермиса.

К генетическим методам диагностики врожденных пороков относятся:

- Генеалогический
- Цитогенетический
- популяционно-статистический
- близнецовый методы.

- Генеалогический метод - анализ родословных. С помощью этого метода в ряде случаев удастся установить тип наследования порока. Однако для этого необходимо, чтобы родословная охватывала не менее 3-4 поколений, была по возможности полной и включала в себя все данные, которые могут представить интерес в отношении врожденных пороков развития. Иногда генеалогический анализ позволяет установить время появления и возраст мутантного гена в популяции.
- Цитогенетический метод характеризуется определением полового хроматина или хромосомного набора у больного с врожденными пороками развития или у его родителей. Наличие полового хроматина по женскому типу у мужчин и женщин свидетельствует о полисомии X.

- Популяционно-статистический метод предполагает установление частоты тех или иных пороков развития (и в какой-то мере частоты мутантных генов) на определенной территории.
3. Близнецовый метод - традиционный метод генетических исследований врожденных пороков развития. Близнецы могут быть конкордантными по пороку развития (когда у обоих найден один и тот же порок) и дискордантными (когда порок обнаружен у одного из них). Отношения между числом конкордантных и дискордантных однояйцовых пар близнецов позволяет судить о связи врожденного порока с изменением генетического материала (мутации хромосом) или о влиянии внешней среды. Близнецовый метод позволяет также рассчитать коэффициент наследуемости врожденного порока.

Особую группу методов диагностики врожденных пороков развития представляют антенатальные методы, которые можно разделить на четыре группы:

- Физические
- Химические
- Цитогенетические
- Морфологический методы.

1. Физические методы диагностики врожденных пороков развития включают рентгено- и фетографию, ультразвуковое сканирование и фетоскопию:

а) рентгенологическое исследование позволяет надежно выявить врожденный порок только в третьем триместре беременности; наиболее рано удастся распознать анэнцефалию, несколько позднее - спинномозговые грыжи;

б) фетография является вариантом рентгенографии, когда в полость амниона вводят рентгенконтрастное вещество; данный метод помимо внешних аномалий, позволяет установить атрезию кишечной трубки и некоторые пороки мочевой системы;

в) ультразвуковое сканирование является самым распространенным методом антенатальной диагностики, с помощью его удастся выявить пороки центральной нервной системы, поликистоз почек и другие;

2. Химические методы антенатальной диагностики предусматривают проведение амниоцентеза, при проведении которого шприцем отсасывается некоторое количество околоплодной жидкости (15-20 мл). Амниоцентез проводится обычно между 15-й и 16-й неделями беременности, когда количество околоплодных вод уже достаточно велико и вместе с тем еще не поздно прервать беременность в случае выявления порока.

Среди химических методов наибольшее значение имеет определение альфа-фетопротеина. Этот стадиоспецифический белок в околоплодных водах обнаруживается в норме лишь в незначительных количествах. При некоторых пороках центральной нервной системы (анэнцефалия, спинномозговые грыжи) количество альфа-фетопротеина резко возрастает.

3. Цитогенетические методы антенатальной диагностики также предусматривают проведение амниоцентеза. Для цитогенетического исследования берется осадок околоплодных вод после центрифугирования. Данные методы делятся на две группы: определение пола плода и определение кариотипа (набора хромосом) плода.

а) определение пола проводится по половому хроматину в клетках плода, находящихся в околоплодной жидкости;

б) для определения кариотипа клетки плода из амниотической жидкости выращивают в искусственной среде в течение 22-24 дней.

4. Морфологический метод диагностики врожденных пороков развития предполагает исследование трупа плода и плаценты. Плод может быть мертворожденным или живорожденным.

При вскрытии трупов проводится тщательный наружный осмотр, эвисцерация и осмотр внутренних органов.

Профилактика врожденных пороков развития.

- Профилактика врожденных пороков развития включает две группы мероприятий: **индивидуальные** и **массовые**.
- Индивидуальные мероприятия заключаются в предупреждении рождения ребенка с врожденным пороком развития в конкретной семье и этим занимается медико-генетическая консультация. Основная задача, которую они решают, - это оценка степени риска рождения ребенка с врожденными пороками. Если же, обратившаяся семья все же решает иметь ребенка, то встает вопрос о проведении комплекса мер по своевременной пренатальной диагностике, если предполагаемый порок можно выявить антенатально. За прогнозом потомства чаще всего обращаются семьи, в которых уже есть ребенок с врожденными пороками развития. Сравнительно более редкая ситуация, когда у одного из супругов, или желающих вступить в брак, имеется врожденный порок. И совсем редко за консультированием обращаются лица, у которых врожденные пороки имеются у кого либо из родственников.

Медико-генетическое консультирование включает:

1. Осмотр субъекта с врожденными пороками независимо от того, кем он является (ребенком, супругом или родственником).
2. Анализ патологоанатомической документации, если речь идет об умершем ребенке с врожденным пороком.
3. Проведение генеалогического анализа.
4. Оценка риска рождения ребенка с врожденным пороком. В подавляющем большинстве случаев степень риска составляет 1-25% и право принятия решения принадлежит супружеской паре.
5. Проведение мероприятий по пренатальной диагностике.

- Генетический риск выражает вероятность появления определенного врожденного порока у обратившегося или у его потомков и определяется двумя способами: либо путем теоретических расчетов, основанных на генетических закономерностях, либо с помощью эмпирических данных.
- Генетический риск до 5% расценивается как низкий, не являющийся противопоказанием к продолжению деторождения в данной семье.
- Риск от 6 до 20% принято считать средним, и в этом случае рекомендации относительно планирования дальнейших беременностей зависят не только от величины риска, но и от тяжести медицинских и социальных последствий врожденного порока, а также от возможностей пренатальной диагностики.
- Генетический риск свыше 20% относится к категории высокого риска, а при отсутствии методов пренатальной диагностики соответствующей патологии дальнейшее деторождение в данной семье не рекомендуется.

К массовым мероприятиям профилактики врожденных пороков можно отнести:

- оздоровление окружающей среды (прекращение ядерных испытаний привело к снижению уровня радиоактивности);
- проверка на мутагенность и тератогенность лекарственных препаратов, гербицидов, пищевых добавок;
- защита половых органов у больных при рентгенологическом обследовании; сужение показаний для рентгенологического обследования органов малого таза в детородном возрасте;
- улучшение условий для работников ряда профессий с вредными условиями труда (рентгенологи, работники атомных электростанций, лица, работающие с радиоактивными веществами);
- уменьшение кровнородственных браков;
- широкая пропаганда генетических знаний среди населения.

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ

