

КОНСПЕКТ ВРАЧА

ВЫПУСК № 18 (1621)

По данным ВОЗ, у 2,5-3% новорожденных уже при появлении на свет обнаруживаются различные врожденные пороки развития (ВПР). При этом около 1% из них они являются проявлениями моногенных синдромов, примерно 0,5% – хромосомных болезней и 1,5-2% приходится на долю ВПР, обусловленных взаимодействием генетических и экзогенных факторов. Частота ВПР с возрастом ребенка увеличивается и к концу первого года жизни достигает 7% за счет проявления не выявленных при рождении пороков развития органов зрения, слуха, нервной и эндокринной систем. Вклад генетических факторов в репродуктивные потери составляет более 40%, а в показатели детской смертности – 50%.

Репродуктивная способность и воспроизведение потомства – наиболее значимые показатели здоровья как индивидуума, так и популяции в целом. Обсуждая генетические причины ранних репродуктивных потерь, следует, прежде всего, отметить значимость естественного отбора. Термин «естественный отбор» обозначает процесс, приводящий к выживанию и преимущественному размножению особей, наиболее приспособленных к определенным условиям среды. Основным материалом для естественного отбора служат наследственные изменения (мутации). Мутация – всеобщее свойство живых организмов, лежащее в основе эволюции и селекции всех форм жизни и заключающееся во внезапно возникающем изменении генетической информации.

Генетическая информация, передаваемая из поколения в поколение, заложена в хромосомах. Геном человека составляют 23 пары хромосом: 22 пары аутосом и 1 пара половых хромосом. Передача наследственной информации от родителей потомкам обеспечивают гаметы (яйцеклетки и сперматозоиды). Гаметы обладают гаплоидным (половинным) набором хромосом, который образуется в результате сложного процесса гаметогенеза. Термин «гаметогенез» обозначает поэтапное «сотворение» высокоспециализированных клеток, способных дать начало новому организму. Гаметогенез проходит четыре этапа: 1) образование первичных половых клеток и миграция их в гонады; 2) размножение половых клеток в гонадах путем митоза (оогенез); 3) уменьшение числа хромосом в каждой клетке в два раза в результате мейоза; 4) окончательное созревание и дифференцировка гамет.

У женщин предшественники гамет (гоноциты) закладываются внутриутробно, затем мигрируют в яичник. В яичнике они размножаются, образуя по 3,5 млн потенциальных фолликулов в каждом. С этого времени ооциты находятся в состоянии профазы 1-го мейоза, вплоть до овуляции. По достижении половой зрелости ежемесячно в процессе мейоза созревает одна яйцеклетка. Этот процесс резко отличается от сперматогенеза, который начинается с пубертатного возраста и продолжается всю жизнь.

Ооциты очень уязвимы в состоянии профазы 1-го мейоза. В этот период большинство фолликулов погибает в процессе апоптоза, скорость которого до рождения очень велика – происходит генетическая селекция наиболее полноценных ооцитов, в результате чего погибают 2/3 от 7 млн из них. В связи с особенностями созревания гамет у женщин любое мутагенное воздействие на организм (начиная со стадии внутриутробного развития) может быть причиной генетических аномалий у ее потомства.

У мужчин, напротив, поколения спермиев довольно быстро сменяют друг друга и уже через год после прекращения действия вредоносного фактора они практически не несут мутаций.

Даже если у женщины овуляция происходит в каждом цикле, у нее созреет менее 500 яйцеклеток – 0,007% от исходных 7 млн ооцитов. К оплодотворению же способны только 85-90% из них, при этом больше половины всех зачатий заканчиваются гибелью зародыша в течение первых 3-4 дней беременности. Большинство женщин об этом и не догадываются, поскольку выкидыш происходит в течение первых 3-4 дней беременности, и, естественно, такие случаи в медицинскую статистику не попадают. Анализ зарегистрированных случаев показывает, что 80% самопроизвольных выкидышей происходит на ранних (до 12 недель) сроках беременности. Около 50% из них приходится на долю привычного невынашивания беременности.

Генетическими причинами ранних выкидышей и привычного невынашивания беременности являются: хромосомные аномалии у плода, хромосомные аномалии у кого-либо из родителей, генные мутации у матери (наследственные тромбофилии), иммунологическая

схожесть супругов по генам HLA II класса.

Среди генетических факторов, вызывающих самопроизвольные выкидыши в первом триместре беременности, самыми распространенными являются хромосомные аномалии у плода. Большинство из них является результатом участия в оплодотворении дефектной яйцеклетки или сперматозоида. В таких случаях образовавшийся эмбрион обладает хромосомной аномалией и обычно происходит выкидыш.

В течение многих лет считалось, что около 50% случаев самопроизвольного прерывания беременности обусловлено хромосомными аномалиями у эмбриона, однако в свете последних достижений цитогенетики оказалось, что частота этой причины явно недооценивалась. Генетические аномалии обнаруживаются более чем у 82% абортусов, состоявшихся до 6-7 недель беременности и более чем у 70% –

до 12 недель беременности. Обнаруживаются в основном численные хромосомные аномалии: трисомии (у 58%), X-моносомия (у 24%) и полиплоидия (у 18%). Более 93-95% таких плодов элиминируются внутриутробно за счет естественного отбора и лишь 5-7% доживают до перинатального периода, рождаясь с ВПР и наследственными заболеваниями. На данном факте в ряде стран Евросоюза основан отказ от «сохраняющей» терапии до 11-12 недель беременности.

Основным механизмом возникновения хромосомных аномалий у плода является нерасхождение парных хромосом во время первого или второго мейотического деления гамет, что при оплодотворении приводит к появлению трисомии либо моносомии. Кроме того, численные хромосомные аномалии у зародыша могут быть вызваны ошибками, возникающими при оплодотворении яйцеклетки двумя сперматозоидами (диспермия), в результате чего возникает триплоидный зародыш, а также ошибками, возникающими во время первых делений (митозов) зиготы. В случае, когда первое деление привело к удвоению хромосом, но неразделению цитоплазмы, возникает полная тетраплоидия. На этапе последующих делений при таких ошибках возникают мозаики (плоды, клетки которых содержат разный набор хромосом). Повторный риск возникновения хромосомных aberrаций в следующих беременностях составляет не более 1%.

Более чем у 7% супружеских пар, имевших 2 и более самопроизвольных выкидышей, обнаруживаются структурные сбалансированные хромосомные aberrации у одного из супругов. Чаще всего встречаются реципрокные транслокации (обмен участками негомологичных хромосом). Такие aberrации приводят к образованию гамет с несбалансированным количеством генетического материала – удвоением или отсутствием. Такие нарушения обычно заканчиваются гибелью эмбриона или плода. В некоторых случаях беременность продолжает развиваться, приводя к рождению ребенка с существенными врожденными аномалиями и олигофренией. В таких семьях риск самопроизвольного прерывания беременности составляет 25-50%.

Наследственные дефекты гамет (гамеопатия) могут быть обусловлены многими причинами, влияющими на кариотип плода: лекарственными препаратами, нарушением гормонального баланса, старением гамет, дефектностью по генам, контролирующим мейоз и митоз, бактериальными и вирусными инфекциями, облучением, химическими вредностями.

При влиянии тех же факторов в период эмбриогенеза (с момента имплантации до 12-й недели), когда происходит закладка всех жизненно важных органов и плацентарного круга кровообращения, формируются так называемые эмбриопатии, которые проявляются ВПР. Частота эмбриопатий достаточно высока – спонтанными абортами в эмбриональном периоде заканчивается не менее 10% зарегистрированных беременностей. Основываясь на знаниях о сроках формирования органов, можно делать заключения о развитии ВПР в связи с воздействием на эмбрион конкретных

вредностей. Современная наука считает, что не менее 50% всех ВПР имеют комплексную многофакторную природу, то есть образуются под влиянием наследственных и средовых факторов, тогда как 5% ВПР индуцировано исключительно тератогенными воздействиями.

Реализация тератогенного эффекта зависит от многих составляющих, часть из которых определяется биологией зародыша. Наиболее весомыми составляющими повреждающего действия тератогена являются: природа тератогена, доза тератогена, продолжительность его воздействия, возраст зародыша или плода, генетическая предрасположенность формирующегося организма, генетические особенности организма матери, в частности, функционирование системы детоксикации ксенобиотиков, нейтрализации свободных радикалов и др.

В развитии человеческого организма наиболее уязвимыми являются 1-й и 2-й критические периоды онтогенеза, то есть конец 1-й и начало 2-й недели после оплодотворения и 3-6-я недели беременности. Воздействие вредностей именно в течение 2-го периода приводит к формированию наибольшего количества ВПР.

Кроме критических периодов, необходимо учитывать терминационные периоды действия тератогена, то есть предельный срок беременности, в течение которого неблагоприятный фактор может индуцировать аномалии раз-

наблюдается у 10-25% беременных, а недостаточность прогестерона – почти у 40% беременных. Наличие клинических, лабораторных и цитологических признаков недостаточной функции желтого тела беременности и выработки плацентой прогестерона служит показанием для стимулирующей терапии или заместительной терапии прогестагенами. С появлением и непрерывным совершенствованием вспомогательных репродуктивных технологий область применения прогестерона расширилась – их с успехом используют в программах оплодотворения in vitro (IVF) для поддержки лютеиновой фазы при индукции суперовуляции, а также в качестве заместительной терапии у женщин с нефункционирующими яичниками в программе донорства яйцеклеток (например, при синдроме Шерешевского – Тернера).

В настоящее время известно много лекарственных форм прогестагенов, в частности «натуральные» и синтетические. Из «натуральных» прогестагенов только прогестерон имеет практическое применение. Обычно его получают химическим путем, используя в качестве сырья (как и при производстве многих других стероидов) диосгенин, экстрагированный из растения диоскорея. Получаемый продукт ничем не отличается от природного прогестерона. Среди синтетических прогестагенов максимальное химическое сходство с прогестероном имеет дидрогестерон (ретропрогестерон), в моле-

Генетические и тератогенные факторы в генезе ранних репродуктивных потерь

Этот период определяется сроками завершения формирования органа и отличается для различных органов и тканей. Например, анэнцефалия может сформироваться под воздействием тератогенных влияний до 8-й недели беременности, тогда как дефекты межжелудочковой перегородки сердца – до 10-й недели.

Значение генетической составляющей формирующегося организма можно продемонстрировать на примере талидомида синдрома и алкогольной фетопатии. Талидомидный синдром сформировался лишь у 20% детей, чьи матери во время беременности на одних и тех же сроках принимали одинаковые дозы талидомида. Типичным признаком синдрома является формирование факомелий – пороков развития конечностей различной степени тяжести (от грубого укорочения и рудиментарного строения рук и ног до гипоплазии 1-го пальца и изолированной деформации стоп), а также деформация наружного уха и глаз.

Поскольку средовые экзогенные факторы в конечном итоге оказывают влияние на биохимические, субклеточные и клеточные процессы, механизмы возникновения ВПР при их действии такие же, как при генетических причинах. В результате фенотипическое проявление экзогенных и генетических пороков бывает весьма сходным, что обозначается термином «фенокопия». Для выявления истинных причин возникновения пороков в каждом конкретном случае следует привлекать множество различных подходов и критериев.

Так, некоторые препараты оказывают крайне неблагоприятное действие на развитие половых клеток, эмбриона и плода, вплоть до его гибели. При этом основным объектом воздействия вводимых при беременности лекарственных препаратов является мать, а невольным получателем – ребенок. Поэтому крайне важен правильный выбор лекарственных препаратов при беременности и на этапе ее планирования, особенно во второй фазе менструального цикла, в которой может произойти непосредственно зачатие.

Особенно это касается гормональных препаратов, действие которых может привести к развитию пороков у ребенка. Так, например, глюкокортикоиды могут вызывать угнетение коры надпочечников у новорожденных. Синтетические аналоги женских и мужских половых гормонов могут вызывать развитие мужских черт у плода женского пола, женские признаки у плода мужского пола, врожденные дефекты органов кровообращения, аномалии и новообразования гениталий у плода мужского и женского пола, задержку развития ребенка после его рождения. Препараты тестостерона (прегнин, норстероиды) могут вызывать развитие у плодов женского пола явлений ложного мужского гермафродитизма. Эстрогены (диэтилстильбестрол) вызывают развитие опухолей влагалища и шейки матки у девушек, чьи матери во время беременности получали длительное время и в высоких дозах этот препарат. У плодов мужского пола возможно поражение выводных протоков предстательной железы, крипторхизм.

Гормональная недостаточность яичников

куле которого (в углеродном кольце В) имеется дополнительная двойная связь, а атом водорода, расположенный у 9-го углеродного атома, и метильная группа, расположенная в позиции С19, пространственно инвертированы относительно аналогичных атомов в молекуле прогестерона. Эта, казалось бы, незначительная модификация структуры молекулы повышает сродство с клеточными рецепторами прогестерона и позволяет снизить суточную дозу лекарства. В то же время она придает стероиду дополнительные свойства, которые нельзя не учитывать. Например, уменьшается в 25 раз, то есть практически утрачивается, присущая прогестерону способность блокировать действие задерживающего натрий гормона альдостерона на уровне клеточных миналоркортикоидных рецепторов в канальцах почек, миокарде, эндотелии сосудов. Также отсутствует присущее прогестерону мягкое и неопасное для плода женского и тем более мужского пола антиандрогенное действие, связанное с конкуренцией прогестерона и тестостерона в отношении фермента 5 α -редуктазы, превращающего эндогенный тестостерон в активную форму – 5 α -дигидротестостерон. Это обстоятельство является крайне важным механизмом предотвращения возможного вирилизирующего влияния эндогенных андрогенов на плод женского пола, особенно при их избытке у матери, например, в случае врожденной гиперплазии коры надпочечников или при синдроме поликистозных яичников. С другой стороны, не будучи производным 19-нортестостерона (как многие синтетические прогестагены), дидрогестерон не обладает андрогенной активностью.

Известно множество других синтетических прогестагенов, которые во много раз превосходят прогестерон по фармакологической активности. Они являются структурными дериватами 19-нортестостерона или 17 α -гидроксипрогестерона. К сожалению, многие из них связываются с рецепторами андрогенов и проявляют достаточно выраженную андрогенную активность, особенно в отношении обмена липидов и содержания их в сыворотке крови. Один из них – ципротерона ацетат, напротив, обладает выраженной антиандрогенной активностью. Введенный беременным лабораторным животным, он вызывает у мужских плодов тератогенный эффект в виде феминизации наружных гениталий и недоразвития других органов репродуктивной системы, а также гомосексуальное поведение при достижении возраста половой зрелости.

Сегодня вопрос о тератогенности лекарственных препаратов приобретает особую остроту. Появилось такое понятие, как «функциональный тератогенез» (термин предложен Г.Дорнером, Германия). Вызванные некоторыми препаратами патологические изменения могут обнаружиться только по достижении половой зрелости и сохраниться на протяжении всего репродуктивного периода жизни индивидуума.

Лариса АКУЛЕНКО,
заведующая кафедрой медицинской генетики,
профессор.

Московский государственный медико-стоматологический университет.