

Врожденные и наследственные болезни у детей (причины, проявления, профилактика): учебно–методическое пособие / Т. П. Дюбкова. – Минск, 2008. – 48 с.

**БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ОБЩЕСТВЕННОГО ЗДОРОВЬЯ
И ЗДРАВООХРАНЕНИЯ**

**врожденные и наследственные
болезни у детей
(причины, проявления, профилактика)**

Учебно–методическое пособие

**МИНСК
«Асобны»**

2008

УДК 616–056.7–053.1–056.2(075.8)

ББК 57.33я73

Д 95

Утверждено на заседании
кафедры общественного здоровья и здравоохранения БГУ
5 марта 2008 года, протокол № 8

А в т о р: Т. П. Дюбкова

Р е ц е н з е н т ы:

Т. И. Козарезова, доктор медицинских наук, профессор
кафедры детской онкологии и гематологии Белорусской
медицинской академии последипломного образования;
В. А. Кувшинников, доктор медицинских наук, профессор
2–й кафедры детских болезней Белорусского государственного
медицинского университета

Дюбкова Т. П.

Д 95 Врожденные и наследственные болезни у детей (причины, проявления, профилактика): учеб.–метод. пособие / Т. П. Дюбкова. — Минск: «Асобны», 2008. — 48 с.

ISBN 978–985–6817–98–7

Пособие содержит краткое описание различных форм наследственной патологии человека. Большое внимание уделено вопросам дородовой диагностики и профилактики врожденных и наследственных болезней. Привлечены новейшие достижения в этой области знаний. Предложены контрольно–обучающие вопросы для лучшего усвоения темы. Представлен краткий словарь терминов.

Предназначено для студентов вузов, обучающихся по программе курса «Основы медицинских знаний». Может быть использовано студентами медицинских университетов.

УДК 616–056.7–053.1–056.2(075.8)

ББК 57.33я73

ISBN 978–985–6817–98–7

© Дюбкова Т. П., 2008

© Оформление. ЧУП «Асобны», 2008

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

В Республике Беларусь ежегодно рождается свыше 3500 детей с врожденными и наследственными заболеваниями. Часть детей умирает в раннем возрасте, большинство из оставшихся в живых являются инвалидами с детства. Более половины из них имеют выраженные отклонения в развитии, препятствующие обучению, правильному произношению речи, самостоятельному передвижению и адекватному поведению. Средняя продолжительность жизни больных с врожденной и наследственной патологией ниже, чем в популяции. Установлено, что 50–60 % самопроизвольных выкидышей в ранние сроки беременности, 50–70% врожденной глухоты и слепоты, до 80 % умственной отсталости обусловлены наследственными факторами.

Проблема врожденной и наследственной патологии является актуальной не только с медицинской точки зрения. Она негативно влияет на демографическую ситуацию в стране, а также имеет большое социально–экономическое значение в связи с нетрудоспособностью больных тяжелыми наследственными заболеваниями и незанятостью в производстве лиц, осуществляющих уход за ними. Согласно законодательству, дети–инвалиды с врожденными и наследственными заболеваниями находятся под социальной защитой государства. Разработаны нормативные акты, регламентирующие порядок предоставления этой категории населения льгот и денежных выплат в виде социальных пенсий, пособий, ежемесячных компенсаций. Следовательно, проблема врожденной и наследственной патологии имеет на сегодняшний день государственный характер.

В настоящее время существует реальная возможность определения степени риска наследственных заболеваний до планирования зачатия. Семья должна знать о необходимости медико–генетического консультирования до планирования беременности. Врач–генетик призван оказать помощь супружеской паре в принятии решения о деторождении. Новые возможности медицинской генетики позволяют планировать беременность даже при высоком риске некоторых тяжелых наследственных заболеваний (синдром Дауна, гемофилия и др.). Эти болезни могут быть выявлены современными методами дородовой диагностики. Беременность с согласия женщины можно прервать, предотвратив рождение ребенка с неизлечимой наследственной патологией.

1. ОБЩАЯ ЧАСТЬ

РОЛЬ НАСЛЕДСТВЕННОСТИ И СРЕДЫ В ПАТОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА

Всю патологию человека можно подразделить на три группы:

1) наследственные болезни; 2) болезни с наследственной предрасположенностью; 3) ненаследственные болезни.

Наследственные болезни возникают в результате мутаций наследственных структур — хромосом или генов. Соответственно выделяют *хромосомные и генные болезни*. Причиной появления мутаций является действие мутагенных факторов внешней среды. Но после того как мутация возникла, ее проявление не зависит от среды. Внешняя среда может влиять лишь на выраженность симптомов болезни и тяжесть ее течения.

Болезни с наследственной предрасположенностью не являются типично наследственными. Основное отличие их от наследственных болезней состоит в том, что они проявляются только под влиянием факторов внешней среды. Следовательно, болезни с наследственной предрасположенностью являются результатом совместного действия генетических и средовых факторов, поэтому их называют *мультифакторными болезнями*. Они детерминируются не одним, а несколькими мутантными генами. Предрасполагает к болезни определенная комбинация патологических генов.

Человек, унаследовавший эту комбинацию, переступает определенный «порог риска». С момента рождения ребенка факторы внешней среды определяют, разовьется у него заболевание или нет, то есть для проявления действия мутантных генов требуется фактор или комплекс факторов внешней среды. Для того чтобы данная болезнь проявилась у другого члена семьи, он должен унаследовать подобную комбинацию мутантных генов. Чем отдаленнее степень родства, тем меньше вероятность наследования такой же комбинации генов.

Установлено, что более 90 % хронических болезней человека являются болезнями с наследственной предрасположенностью. К ним относятся артериальная гипертензия, бронхиальная астма, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет второго типа, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, шизофрения и др.

Ненаследственные болезни — травмы, ожоги, отморожения, несчастные случаи, инфекционные болезни. Определяющую роль в их возникновении играют факторы внешней среды. Генетическая

конституция организма может влиять только на течение этих болезней, характер осложнений и исход.

Далее в пособии речь пойдет о наследственных болезнях, причиной которых являются мутации наследственных структур.

ПОНЯТИЕ О ВРОЖДЕННЫХ И НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЯХ

Частота врожденной и наследственной патологии в популяции составляет в среднем 5 % от числа новорожденных детей. Половину занимают врожденные пороки развития. Общее число наследственных болезней человека превышает 4,5 тыс. Большинство из них обусловлено генными мутациями, то есть молекулярными изменениями на уровне ДНК. Хромосомных синдромов описано более 600.

Наследственные болезни могут проявляться в любом возрасте, но чаще всего — в детском. *Врожденными* считаются болезни, симптомы которых обнаруживаются при рождении ребенка. Следовательно, не все наследственные болезни являются врожденными. В свою очередь, врожденные болезни не всегда являются наследственными. Например, врожденные пороки развития могут быть обусловлены наследственными и ненаследственными факторами. В первом случае возникновение их связано с мутациями хромосом или генов, во втором — с влиянием неблагоприятных факторов внешней среды, нарушающих нормальное развитие зародыша (тератогенных факторов). Наследственные структуры клетки остаются при этом неповрежденными. Врожденными, но ненаследственными являются врожденный сифилис, синдром врожденной краснухи, «алкогольный синдром плода» и др. Таким образом, термины *врожденные болезни и наследственные болезни* не являются тождественными.

Большинство хромосомных болезней выявляется сразу после рождения. Так, внешние проявления синдрома Дауна настолько типичны, что диагноз может быть поставлен при первичном осмотре ребенка в родильном доме. Однако во всех случаях требуется исследование кариотипа для установления точного диагноза. Некоторые хромосомные болезни обнаруживаются в более позднем возрасте. Синдром Клайнфелтера, обусловленный увеличением числа X-хромосом у лиц мужского пола, проявляется обычно в период полового созревания.

Симптомы моногенно наследуемых болезней, например, наследственных болезней обмена веществ могут выявляться в различные периоды детства: в первые месяцы жизни (фенилкетонурия), во втором полугодии жизни после введения в рацион питания злаковых каш (целиакия, или болезнь непереносимости злаков), на втором–третьем годах жизни (некоторые наследственные рахитоподобные заболевания). Отдельные наследственные болезни, обусловленные мутациями генов, проявляются в зрелом и пожилом возрасте, например, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона (дрожательный паралич).

Установлено, что 25 % генных болезней и почти все хромосомные болезни формируются внутриутробно и проявляются при рождении ребенка. В первые три года жизни проявляется еще 50 % наследственных болезней, обусловленных генными мутациями. К концу периода полового созревания манифестируют 90 % моногенно наследуемых болезней.

В процессе развития организма функционирование каждого гена начинается и заканчивается в строго определенное время. Изменения гормонального фона при рождении, в периоды полового созревания и полового увядания, появление «новых» и исчезновение «старых» индукторов приводят к включению и выключению в эти периоды жизни различных блоков генов. На проявление эффекта мутантного гена могут влиять другие гены, одни из которых способствуют более раннему его проявлению, другие — препятствуют. Это определяет варьирование сроков начала болезней, то есть манифестацию наследственно обусловленной патологии человека в разные возрастные периоды жизни.

ОБЩИЕ ПРИЗНАКИ НАСЛЕДСТВЕННО ОБУСЛОВЛЕННОЙ ПАТОЛОГИИ

Семейный характер патологии. При многих наследственных болезнях имеются однотипные клинические проявления у нескольких членов одной семьи или их родственников. Но наличие единичного случая болезни в семье не исключает ее наследственный характер, так как причиной могут быть не унаследованные, а вновь возникшие мутации (в половых клетках родителей ребенка).

Тяжелое хроническое течение болезни. Наследственные болезни имеют длительное прогрессирующее течение. Это обусловлено непрерывностью функционирования патологического гена. Характерная

черта наследственных болезней — тяжесть их течения, приводящая уже в детском возрасте к инвалидности и сокращению продолжительности жизни. Лекарственное или хирургическое лечение (при наличии пороков развития) может улучшить качество жизни больного и его социальную адаптацию, однако не в состоянии излечить болезнь полностью, несмотря на достигнутые успехи в области медицинской генетики.

Множественность поражения органов и систем организма. При большинстве наследственных болезней в патологический процесс вовлекаются многие органы и системы (центральная нервная система, зрение, слух, сердце, скелет, печень, почки). Это связано с тем, что один ген обуславливает проявление нескольких признаков. Чем больше наследственного материала подвергается мутации, тем многочисленнее и разнообразнее повреждения. Наиболее отчетливо эта закономерность прослеживается при хромосомных синдромах, проявляющихся комплексом множественных врожденных пороков развития.

Высокая частота поражения центральной нервной системы. При хромосомных болезнях центральная нервная система *всегда* вовлекается в патологический процесс и повреждена особенно тяжело. Один из наиболее частых признаков врожденной и наследственной патологии, обусловленной хромосомными мутациями, — умственная отсталость. Наряду с врожденной глухотой и слепотой она занимает ведущее место среди причин инвалидности в детском возрасте.

При моногенно наследуемых болезнях, например, при наследственных болезнях обмена веществ (фенилкетонурия), признаки поражения центральной нервной системы у большинства детей при рождении не обнаруживаются. По мере прогрессирования заболевания развиваются судороги, происходит задержка психомоторного развития и формируется умственная отсталость. Своевременно начатое лечение предупреждает развитие тяжелых повреждений головного мозга.

Сниженная фертильность. При большинстве наследственных болезней нарушена репродуктивная функция. Это обуславливает уменьшение воспроизводства как здорового, так и больного потомства.

МУТАЦИИ КАК ПРИЧИНА ВРОЖДЕННЫХ И НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

Носителем генетической информации во всех клетках организма человека является молекула ДНК. Основная масса ДНК сосредоточена в ядре клетки. *Ген* — участок молекулы ДНК, несущий информацию о

синтезе определенного полипептида или нуклеиновой кислоты. *Генотип* — набор генов, получаемый потомком от родителей в момент оплодотворения. Наследственная информация, закодированная в генах, рассматривается как программа синтеза всех ферментов и других белков организма. Предполагают, что индивидуальные вариации строения и функции органов и систем человека, не выходящие за пределы нормы, а также отклонения от нормы в виде аномалий развития определяются прежде всего различиями в синтезе ферментов. Исследования по расшифровке генома человека позволили установить фактическое число генов. Оно составляет примерно 30 тыс., что значительно меньше, чем предполагалось. Однако количество различных комбинаций патологических генов в геноме человека огромно. Это объясняет многообразие наследственно обусловленной патологии.

Любое изменение последовательности ДНК называется *мутацией*. Мутации подразделяются на геномные, хромосомные и генные.

Геномные мутации обусловлены изменением числа хромосом (увеличением или уменьшением). Большинство геномных мутаций несовместимо с жизнью. Эмбрионы и плоды погибают и удаляются из организма матери в ранние сроки беременности (самопроизвольный выкидыш). Наиболее частая форма геномных мутаций, совместимых с жизнью, — синдромы трисомий. Они являются, как правило, следствием нерасхождения хромосом в мейозе и проявляются множественными врожденными пороками развития. Примером является синдром трисомии по 21-й хромосоме, известный как синдром Дауна.

Хромосомные мутации (абберации) связаны с нарушениями структуры хромосом. К ним относятся нехватка части хромосомы, удвоение ее участка или его отрыв с последующим поворотом на 180° , обмен сегментами между негомологичными хромосомами. Хромосомные мутации нарушают нормальное развитие эмбриона и проявляются множественными врожденными пороками развития. Примером может служить синдром «кошачьего крика», обусловленный потерей участка короткого плеча 5-й хромосомы.

Генные мутации обусловлены изменением структуры гена (молекулы ДНК). Генные мутации являются причиной многих форм наследственной патологии человека. Основные из них — генные болезни, врожденные пороки развития и заболевания с наследственной предрасположенностью. К числу врожденных и наследственных болезней, обусловленных генными мутациями, относятся врожденная

гидроцефалия, изолированные врожденные пороки сердца, шестипалость, альбинизм, фенилкетонурия, гемофилия и др.

Генные мутации передаются из поколения в поколение в соответствии с законами Менделя. Возможны различные типы наследования (аутосомно–доминантный, аутосомно–рецессивный, X–сцепленный рецессивный и др.).

Аутосомно–доминантный тип наследования в наибольшей степени соответствует представлению о том, что наследственная болезнь передается ребенку непосредственно от родителей. Больные выявляются в каждом поколении, при этом один из родителей ребенка болен. Заболевание встречается одинаково часто у женщин и мужчин. Вероятность наследования составляет 100 %, если хотя бы один из родителей гомозиготен, 50 % — если один из родителей гетерозиготен. Так наследуются у человека болезнь непереносимости злаков (целиакия), шестипалость.

При *аутосомно–рецессивном типе наследования* больной ребенок (гомозигота) рождается у здоровых родителей (гетерозигот). Заболевание встречается одинаково часто у женщин и мужчин. Вероятность наследования — чаще всего 25 %, так как больные либо не доживают до детородного возраста, либо не вступают в брак. Многие болезни обмена веществ (альбинизм, фенилкетонурия) наследуются по аутосомно–рецессивному типу.

При *X–сцепленном рецессивном типе наследования* больные рождаются не в каждом поколении. Больной ребенок рождается у здоровых родителей. Болеют преимущественно мужчины. Вероятность наследования — 25 %. К числу болезней с X–сцепленным рецессивным типом наследования относятся гемофилия, дальтонизм.

По причинам, вызвавшим мутации, их подразделяют на спонтанные (самопроизвольные) и индуцированные.

Спонтанные мутации происходят под действием естественных мутагенных факторов среды без вмешательства человека. Так, причинами наследственных болезней обмена веществ являются ошибки репликации ДНК, влияние различных естественных излучений, действие перекисей, образующихся в процессе жизнедеятельности организма человека. Частота спонтанной мутации одного гена — примерно $1 \cdot 10^{-5}$ — $1 \cdot 10^{-7}$ на поколение.

Индуцированные мутации вызваны направленным действием определенных мутагенных факторов, являющихся результатом производственной или индивидуальной деятельности человека

(промышленные выбросы, загрязнение воды, почвы и продуктов питания тяжелыми металлами, сельскохозяйственными ядами, например, пестицидами, минеральными удобрениями, табакокурение, употребление наркотиков и алкоголя).

Установлено, что до 10 % гамет человека несут мутантные гены. Доминантные мутации проявляются уже в первом поколении и сразу же подвергаются действию естественного отбора. Рецессивные мутации сначала накапливаются в популяции. Только при появлении рецессивных гомозигот они начинают проявляться фенотипически и также подвергаются действию естественного отбора. Благодаря естественному отбору устраняются комбинации генов, снижающие приспособляемость организма к условиям существования и его жизнеспособность. Следует отметить, что интенсивность естественного отбора в современных человеческих популяциях достаточна высока.

Естественный отбор генетически аномальных эмбрионов и плодов осуществляется на всех стадиях внутриутробного развития. Он проявляется внутриутробной гибелью зародышей человека, самопроизвольными выкидышами (абортами), преждевременными родами, мертворождениями. Основная причина внутриутробной гибели эмбрионов и плодов — летальные мутации и хромосомные aberrации. Эта «выбраковка» генетически аномальных зародышей может достигать 40 % и более. Наибольшие репродуктивные потери наблюдаются в первые две недели с момента зачатия. Они могут достигать 75 % и обусловлены патологией оплодотворенной яйцеклетки и нарушением имплантации плодного яйца. Чем раньше беременность самопроизвольно прерывается, тем вероятнее, что причиной выкидыша являются хромосомные мутации. Предполагают, что 50 — 60 % всех зачатий не реализуются в беременность, а заканчиваются гибелью зиготы до имплантации. Это происходит, как правило, из-за мутаций наследственных структур. Потери плодов с наследственно обусловленной патологией добавляются при преждевременных родах, вследствие мертворождений и смертности новорожденных в первые 7 суток после рождения. В последние годы вклад врожденной и наследственной патологии в младенческую смертность в стране возрос до 30 %. Однако при большинстве наследственных болезней обмена веществ, обусловленных генными мутациями, а также при некоторых хромосомных синдромах, например, синдроме Дауна у плода беременность у женщины может протекать без угрозы самопроизвольного прерывания или других отклонений.

Факторы, вызывающие мутации, называются **мутагенами**. Их подразделяют на три группы: физические, химические и биологические.

К *физическим мутагенам* относятся различные виды излучений (преимущественно ионизирующих), высокая температура и др.

К *химическим мутагенам* относятся органические и неорганические химические соединения, загрязняющие воздух, воду, почву (промышленные выбросы, тяжелые металлы (ртуть, свинец, кадмий), нитраты, нитриты, сельскохозяйственные яды, в том числе пестициды, гербициды, минеральные удобрения, продукты нефтепереработки, а также лекарственные средства (антибиотики, гормоны), наркотики, алкоголь и др.

К *биологическим мутагенам* относятся вирусы, бактерии, простейшие (токсоплазма), продукты метаболизма некоторых гельминтов (трихинелла, кошачий сосальщик).

РОЛЬ ОТДЕЛЬНЫХ ФАКТОРОВ В РАЗВИТИИ ВРОЖДЕННЫХ И НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ У ДЕТЕЙ

Возраст матери. Наибольшую значимость он имеет в развитии наследственных болезней, связанных с нерасхождением хромосом в мейозе. Чем старше женщина, тем больший отрезок времени разделяет мейоз–I и мейоз–II и тем выше вероятность нарушения нормального формирования яйцеклетки. Так, с возрастом матери увеличивается риск рождения ребенка с синдромом Дауна. Установлена также высокая частота рождения детей с синдромом Дауна у юных матерей.

Возраст отца. Постоянное образование сперматозоидов почти не изменяет отрезок времени между мейозом–I и мейозом–II, но способствует накоплению генных мутаций. Чем старше мужчина, тем выше риск наследственной патологии, обусловленной мутациями генов, у потомства.

Лекарственные средства. Большинство лекарственных средств проникает через клеточные мембраны и пассивно транспортируется через плаценту к плоду. Лекарственные вещества могут действовать как тератогены и приводить к формированию пороков развития. Возникновению тератогенного эффекта способствуют длительный прием лекарственных средств, их высокие дозы, а также применение в период максимальной чувствительности зародыша к тератогенам (со 2–й по 8–ю недели беременности). Установлено тератогенное действие некоторых снотворных средств, жаропонижающих (аспирин),

противотуберкулезных препаратов, противоэпилептических средств, антибиотиков (стрептомицин, тетрациклин), антагонистов фолиевой кислоты (метотрексат, противосудорожные средства). Тератогенный эффект лекарственных препаратов может проявляться множественными пороками центральной нервной системы, сердца, скелета, почек. Пороки развития отдельных органов (зрения, слуха, половой системы), а также нарушения интеллекта выявляются, как правило, не сразу после рождения, а в процессе роста ребенка.

Несбалансированное питание беременной. В развитии некоторых врожденных пороков развития плода важную роль играет дефицит незаменимых аминокислот, витаминов и минеральных веществ, особенно фолиевой кислоты, йода и селена.

Фолиевая кислота (витамин В₉) относится к водорастворимым витаминам группы В. Компоненты витамина В₉ участвуют в биосинтезе белка, нуклеотидов, нуклеиновых кислот. Дефицит фолиевой кислоты имеет тяжелые последствия. При недостаточном поступлении витамина в организм беременной нарушается развитие эмбриона и формируются пороки развития нервной трубки (отсутствие головного мозга, расщелина позвоночника, мозговые грыжи и др.), врожденные пороки сердца, пороки лицевого черепа.

Йод влияет на формирование и созревание головного мозга плода, обеспечивает синтез гормонов щитовидной железы. При длительном дефиците йода в период беременности происходит задержка роста плода, развиваются умственная отсталость, глухонмота, возникают деформации скелета. Возможны выкидыши и мертворождения. Результатом йодного дефицита у матери может быть недостаточность функции щитовидной железы у ребенка. Она сопровождается отставанием младенца в умственном и физическом развитии.

Селен является незаменимым ультрамикрэлементом. Он регулирует процессы перекисного окисления липидов, участвует в обмене многих жиро- и водорастворимых витаминов, гормонов, уменьшает токсические эффекты тяжелых металлов. При дефиците селена в организме беременной происходит избыточное образование перекисей, что повышает риск мутаций и раковых заболеваний.

Внутриутробные инфекции (краснуха, токсоплазмоз, цитомегаловирусная инфекция, герпесвирусная инфекция).

Краснуха, перенесенная женщиной в период беременности, — причина множественных врожденных пороков развития плода. При инфицировании в первые 12 недель беременности риск заражения плода

составляет 80 — 90 %. Возможна внутриутробная гибель плода. Но в большинстве случаев развивается *синдром врожденной краснухи*. Он включает, как минимум, триаду симптомов: глухота, врожденная катаракта (помутнение хрусталика), врожденный порок сердца. Часто наблюдаются пороки развития скелета, недоразвитие головного мозга и мозгового черепа (микроцефалия), что влечет за собой развитие умственной отсталости. Чем меньше срок беременности, в котором произошло заражение плода, тем многочисленнее и тяжелее пороки развития. При заболевании женщины краснухой в первые 16 недель беременности рекомендуется ее прерывание в лечебном учреждении.

Заражение беременной происходит при контакте с больным краснухой. Вирус краснухи передается воздушно-капельным путем.

Токсоплазмоз представляет опасность для плода только в тех случаях, когда первичное инфицирование матери произошло во время данной беременности. Наиболее тяжелые последствия развиваются при заражении плода токсоплазмозом в первой половине беременности. Поражаются головной мозг, печень, орган зрения. При инфицировании в первые 8 недель беременности плод погибает или формируются врожденные пороки центральной нервной системы. В связи с тяжестью пороков развития плода рекомендуется прерывание беременности.

Заражение беременной токсоплазмозом происходит при употреблении в пищу инфицированного мяса, которое не подверглось достаточной термической обработке (мясной фарш, шашлыки), а также овощей и ягод (редис, зеленый салат, клубника), загрязненных ооцистами, выделяющимися с испражнениями кошек в почву.

Цитомегаловирусная инфекция представляет опасность для плода в связи с высокой инфицированностью взрослого населения (до 90 %). Заражение в ранние сроки беременности приводит к внутриутробной гибели плода, самопроизвольным выкидышам, тяжелым врожденным порокам сердца и крупных сосудов, порокам пищевода, почек, недоразвитию головного мозга с умственной отсталостью.

Возбудитель относится к семейству герпесвирусов. Инфицирование возможно как в период беременности, так и до ее наступления. После заражения в детском или подростковом возрасте вирус пожизненно сохраняется в организме женщины и может активироваться во время беременности.

Герпесвирусная инфекция в первой половине беременности обычно приводит к ее самопроизвольному прерыванию (выкидыш). Врожденная герпесвирусная инфекция проявляется пороками развития

центральной нервной системы плода, увеличением печени и селезенки, желтухой. Правда, случаи врожденной инфекции наблюдаются редко, так как плацента препятствует проникновению вируса в организм плода.

Злоупотребление алкоголем. Систематическое употребление алкоголя в период беременности приводит к множественным врожденным порокам развития центральной нервной системы, сердца, конечностей, которые объединяются термином **«алкогольный синдром плода»**. Особенно опасен прием алкоголя в первой половине беременности, когда происходит формирование органов плода. Характерные признаки «алкогольного синдрома плода» — микроцефалия, микрофтальмия, эпикант, маленький седловидный нос, большой рот, недоразвитие верхней или нижней челюсти, сращение пальцев конечностей, врожденный вывих тазобедренных суставов, врожденные пороки сердца. Подавляющее большинство детей отстает в умственном развитии. Степень выраженности интеллектуального дефекта может быть различной. Характерна значительная задержка роста, особенно в первые месяцы и годы жизни ребенка.

Безопасной дозы алкоголя для беременной и плода не существует!

Индукцированные ионизирующие излучения. Представляет опасность рентгенологическое обследование женщины в ранние сроки беременности. Установлена зависимость тератогенного эффекта от дозы облучения. Врожденные пороки развития, как правило, неспецифичны, но чаще всего возникают пороки центральной нервной системы. Установлены мутагенные эффекты на зародыш человека выбросов радиоактивных веществ в результате аварии на ЧАЭС.

2. СПЕЦИАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ХРОМОСОМНЫЕ БОЛЕЗНИ

Хромосомные болезни (хромосомные синдромы) — комплексы множественных врожденных пороков развития, обусловленных изменением числа хромосом (*геномные мутации*) или нарушением их структуры (*хромосомные aberrации*). Чем больше хромосомного материала вовлечено в мутацию, тем раньше заболевание проявится и тем значительнее нарушения в физическом и психическом развитии ребенка.

Синдром Дауна — наследственное заболевание, обусловленное трисомией по 21-й хромосоме. Проявляется комплексом множественных

врожденных пороков развития с момента рождения ребенка. Это одна из наиболее частых форм хромосомной патологии человека. Частота встречаемости в популяции — 1 случай на 750 новорожденных. Болезнь одинаково часто регистрируется у девочек и мальчиков.

Исследование кариотипа. Цитогенетические варианты синдрома Дауна разнообразны. В подавляющем большинстве случаев (94 %) в кариотипе обнаруживаются три гомологичные хромосомы. Третий гомолог представлен обычной добавочной хромосомой. Общее число хромосом в кариотипе — 47. Это *простая полная трисомия 21*, являющаяся, как правило, следствием нерасхождения хромосом в мейозе.

Примерно у 4 % больных синдромом Дауна добавочная 21-я хромосома может быть транслоцирована на хромосому группы D или G (*робертсоновская транслокация*). Общее число хромосом в кариотипе больного — 46, один из родителей может быть носителем сбалансированной транслокации.

В редких случаях (около 2 %) при синдроме Дауна обнаруживается *генетический мозаицизм*. При этом одна популяция клеток имеет нормальный кариотип (общее число хромосом — 46), другая популяция — трисомию 21 (общее число хромосом — 47). Независимо от механизма удвоения клинические проявления синдрома Дауна однотипные, но при мозаичном кариотипе они менее выражены.

Проявления. Многие признаки болезни заметны при рождении, в дальнейшем они проявляются более отчетливо. Типичные внешние особенности детей с синдромом Дауна: плоское лицо, узкий лоб, монголоидный разрез глаз, эпикант, толстые губы, крупный, обычно высунутый язык, запавшая спинка носа, недоразвитая верхняя челюсть, деформированные ушные раковины, короткая шея. Отмечается повышенная подвижность (разболтанность) суставов, значительно снижен мышечный тонус. Часто наблюдаются врожденные пороки сердца и пороки развития желудочно-кишечного тракта. В связи с дефектами иммунитета дети склонны к инфекционным заболеваниям. У них часто встречаются лейкозы. Характерна умственная отсталость разной степени выраженности. Дети с синдромом Дауна являются инвалидами с детства. Они нуждаются в пожизненном уходе, лечении и реабилитации.

Причина дефицита интеллекта у больных синдромом Дауна до сих пор неясна. Предполагают гибель клеток головного мозга еще в период внутриутробного развития. В связи с этим даже современные

лекарственные препараты, применяемые в качестве стимуляторов мозговых функций, не компенсируют выраженный интеллектуальный дефект, а лишь способствуют в некоторой степени улучшению общего развития ребенка. У детей с синдромом Дауна отсутствует абстрактное мышление. Но постоянный психо–эмоциональный контакт с ребенком, упорное обучение и преобладание конкретного мышления позволяют выработать у него элементарные навыки самообслуживания (одевание, выполнение несложных поручений, личная гигиена), улучшающие социальную адаптацию. Установлена склонность детей с синдромом Дауна к музыке. Среди черт характера преобладают доброжелательность, отзывчивость, внимательность. Дети послушные, терпеливые при обучении, проявляют нежность к своим родителям и медицинскому персоналу.

Средняя продолжительность жизни больных синдромом Дауна меньше, чем в популяции и составляет 36 лет. Она определяется тяжестью множественных врожденных пороков развития, особенно врожденных пороков сердца. Треть детей с синдромом Дауна умирает в раннем возрасте, примерно половина доживает до 10 лет, часть из оставшихся в живых достигает преклонного возраста. В последние годы благодаря оказанию медицинской помощи, включая хирургическое лечение пороков развития, и социальной поддержке продолжительность жизни некоторых больных синдромом Дауна превышает 40 — 60 лет.

Риск рождения ребенка с синдромом Дауна. Популяционная частота синдрома Дауна — 1 : 750. Вероятность рождения больного ребенка увеличивается с возрастом матери. Чем старше женщина, тем выше риск нерасхождения хромосом в мейозе. Зависимость частоты рождения ребенка с синдромом Дауна от возраста матери распределяется следующим образом:

20 лет – 1 : 1800	36 — 40 лет – 1 : 300–1 : 100
25 лет – 1 : 1300	старше 40 лет— 1 : 100–1 : 40
до 35 лет – 1 : 700–1 : 800	45 лет – 1 : 30

Установлена высокая частота рождения детей с синдромом Дауна у юных матерей. У женщин в возрасте до 18 лет она составляет 1 : 45.

Фертильность больных с синдромом Дауна. В период полового созревания у подростков с синдромом Дауна наступает такая же гормональная перестройка, как и у здоровых детей. Девушки и юноши испытывают свойственные их сверстникам сексуальные влечения. Наличие менструаций предполагает возможность наступления беременности, хотя эта вероятность снижена из–за гормональных

нарушений. У мужчин с синдромом Дауна уменьшено количество сперматозоидов, часто наблюдаются расстройства эрекции и эякуляции, однако исключить вероятность зачатия нельзя. В мировой литературе описано около 30 случаев беременности у женщин с синдромом Дауна и зарегистрирован один случай зачатия ребенка мужчиной с синдромом Дауна.

Актуальность проблемы составляют два обстоятельства. Первое связано с раскованностью сексуального поведения, второе заключается в том, что больные с синдромом Дауна нередко становятся объектом сексуального насилия. Это касается в первую очередь женщин с интеллектуальным дефектом, воспринимаемых как беспомощные, послушные и незащищенные. Подавление менструаций с помощью медикаментов, удаление матки и медицинская стерилизация больных синдромом Дауна без специальных медицинских показаний являются противозаконными. Независимо от степени умственной отсталости пациенты с синдромом Дауна — люди, права которых должны быть защищены. Большинство государств обеспечивает эту защиту через систему опекунов. В настоящее время активно обсуждается вопрос о сексуальном образовании больных синдромом Дауна, включающем знания по гигиене сексуальных отношений и контрацепции. Специальное обучение, помощь опытных консультантов и соответствующая информация позволяют женщине регулировать свое сексуальное поведение и принимать собственное решение относительно контрацепции.

Диагностика синдрома Дауна в период беременности. Единственный метод, позволяющий установить точный диагноз синдрома Дауна у плода, — исследование его набора хромосом. Метод называется *кариотипированием*. Для его осуществления необходимо получить клетки плода. С этой целью используют инвазивные методы дородовой диагностики врожденных и наследственных болезней — амниоцентез и кордоцентез (см. с. 38).

Массовое кариотипирование плода у всех беременных на современном этапе неосуществимо, так как требует больших финансовых вложений. Решение этой задачи в перспективе исключает возможность рождения детей не только с синдромом Дауна, но и с другими хромосомными болезнями.

Синдром Клайнфелтера — хромосомное заболевание, обусловленное наличием в клетках мужского организма добавочной X-хромосомы (или нескольких X-хромосом). Проявляется впервые в

период полового созревания. Болезнь регистрируется только у мальчиков. Частота встречаемости — 1 : 400 — 1 : 500.

Проявления. Для больных с синдромом Клайнфелтера характерен женский тип телосложения (узкие плечи, широкие бедра, возможно увеличение грудных желез). Типичен высокий рост, непропорционально длинные конечности. Основные отличительные признаки появляются в период полового созревания. Наружные половые органы сформированы по мужскому типу. Первичные и вторичные половые признаки развиты слабо, может быть оволосение по женскому типу. Яички и половой член уменьшены в размерах. Семенники недоразвиты, выработка сперматозоидов нарушена или полностью отсутствует. Половое влечение снижено.

У четверти больных наблюдается умственная отсталость, для остальных характерна пониженная эмоциональность. Чем больше в наборе X-хромосом, тем значительно снижен интеллект.

Диагностика синдрома Клайнфелтера в период беременности. Точный диагноз хромосомной патологии до рождения ребенка возможен при исследовании его набора хромосом. Для получения клеток плода используют инвазивные методы дородовой диагностики — амниоцентез и кордоцентез.

Синдром «кошачьего крика» — хромосомное заболевание, обусловленное потерей участка короткого плеча 5-й хромосомы. Проявляется комплексом множественных врожденных пороков развития с момента рождения ребенка. Болезнь регистрируется чаще у девочек. Популяционная частота синдрома — примерно 1 случай на 45 000 новорожденных.

Проявления. Основной клинический симптом — специфический плач ребенка, напоминающий кошачье мяуканье. Он обусловлен нарушением строения гортани. Просвет гортани сужен, ее хрящи очень мягкие, слизистая оболочка имеет необычные складки. Надгортанник изогнут и уменьшен в размерах. С возрастом этот плач исчезает, но сохраняются шумное дыхание и склонность к инфекциям верхних дыхательных путей. Кроме особенностей плача, для детей с синдромом «кошачьего крика» характерны лунообразное лицо, широко расставленные глаза, эпикант, косоглазие, низко расположенные и деформированные ушные раковины. Отмечаются малые размеры головного мозга и мозгового черепа, малые размеры верхней челюсти. Интеллект снижен. С возрастом специфика черт лица исчезает и оно становится похожим на лицо других умственно отсталых детей. Дефект

интеллекта наблюдается в 100 % случаев. Продолжительность жизни больных с синдромом «кошачьего крика» значительно снижена. Подавляющее большинство из них умирает в детском возрасте.

Диагностика синдрома «кошачьего крика» в период беременности. Точный диагноз хромосомной аномалии до рождения ребенка может быть поставлен при исследовании структуры хромосом. Для получения клеток плода используют инвазивные методы дородовой диагностики — амниоцентез и кордоцентез.

ГЕННЫЕ БОЛЕЗНИ

Болезни, в основе которых лежит мутация одного гена, называются *моногенными болезнями*. В настоящее время их известно более 3,5 тыс.

В результате генной мутации происходит изменение аминокислотной структуры синтезируемого белка и выпадение его функции. При отсутствии синтеза фермента или синтезе его неактивной молекулы возникает метаболический блок и происходит накопление в организме токсических продуктов обмена веществ. Это приводит к тяжелым повреждениям головного мозга и других жизненно важных органов.

В последние годы предпринимаются попытки дородовой диагностики моногенно наследуемых болезней. Приоритетными являются методы ДНК–диагностики (полимеразная цепная реакция и др.), направленные на идентификацию мутации. Современные методы молекулярной генетики позволяют изучить любой фрагмент ДНК человека. В настоящее время почти у 2 тыс. наследственных фенотипов установлена точная молекулярная основа.

К числу моногенно наследуемых болезней относятся наследственные болезни обмена веществ. Это нарушения обмена аминокислот, липидов, углеводов, витаминов, металлов, гормонов и др. В основе большинства из них лежит генетически детерминированная недостаточность ферментов — *ферментопатия*. Наиболее обширную группу наследственных болезней обмена веществ составляют нарушения обмена аминокислот.

Наследственные нарушения обмена аминокислот

Фенилкетонурия (ФКУ) — наследственное заболевание, обусловленное нарушением обмена аминокислоты *фенилаланина*.

Причиной болезни является генная мутация. В Республике Беларусь фенилкетонурия встречается с частотой 1 : 6 000. Заболевание наследуется по аутосомно–рецессивному типу. Родственные браки повышают риск рождения ребенка с фенилкетонурией.

В основе ФКУ лежит мутация гена, ответственного за синтез фермента фенилаланингидроксилазы. Фермент необходим для превращения аминокислоты фенилаланин в тирозин. В связи с нарушением синтеза фермента фенилаланин не окисляется до тирозина, а накапливается в крови в больших количествах. Одним из метаболитов фенилаланина является фенилпировиноградная кислота (ФПК). Она оказывает токсическое действие на головной мозг ребенка, что обуславливает клинические проявления болезни. ФПК выделяется с мочой и придает ей специфический «мышинный» запах.

Проявления. Обращает внимание внешний вид больных: светлые волосы, голубые глаза, отсутствие пигментации кожи. Признаки обусловлены нарушением образования пигмента меланина из тирозина. У новорожденных и детей первых месяцев жизни развиваются судорожные припадки, являющиеся следствием токсического поражения мозга. Основное проявление фенилкетонурии — интеллектуальный дефект, быстро формирующийся и прогрессирующий при отсутствии лечения. Избыток фенилаланина и фенилпировиноградная кислота нарушают нормальное развитие мозга, приводя к отставанию ребенка в нервно–психическом развитии и глубокой умственной отсталости. Своевременная диагностика ФКУ и исключение из рациона питания источников фенилаланина предотвращают необратимое повреждение головного мозга.

Ранняя диагностика. Диагностика основана на исследовании уровня фенилаланина в крови новорожденных. У детей с ФКУ он повышается уже в первые 24 часа жизни. Забор крови производят в родильном доме на 3 — 5–й день после рождения (массовый скрининг новорожденных). Образцы крови, взятой на фильтровальную бумагу, отправляют по почте в централизованную лабораторию или медико–генетический центр, где осуществляется исследование. В моче определяют фенилпировиноградную кислоту.

Лечение. Основа лечения — исключение из рациона продуктов, богатых фенилаланином. С момента установления диагноза грудное вскармливание ребенка прекращают, так как женское молоко содержит источник фенилаланина. Для питания младенца используют заменители женского молока (Афенилак, Тетрафен, Триафен), содержащие

необходимый набор аминокислот, за исключением фенилаланина. Это препятствует прогрессированию симптомов болезни, предотвращает задержку нервно–психического развития и формирование умственной отсталости. Согласно современным взглядам, строгая диета рекомендуется до 5–летнего возраста (по некоторым данным — до 10 лет). Затем рацион питания постепенно расширяется. При фенилкетонурии необходим систематический контроль уровня фенилаланина в крови и коррекция диеты.

Установлено, что наилучшие показатели развития ребенка достигаются при исключении фенилаланина не позднее трех недель жизни. Но следует помнить, что фенилаланин — незаменимая аминокислота. Она не синтезируется в организме человека и ее поступление необходимо для нормального течения обменных процессов. В связи с этим полное исключение фенилаланина из пищи в течение всей жизни в настоящее время не рекомендуется. Мозг взрослого человека устойчив к повреждающему действию фенилпировиноградной кислоты.

Наследственные нарушения свертывания крови

Гемофилия А — тяжелое наследственное заболевание, обусловленное дефицитом фактора VIII свертывания крови. Причиной болезни является генная мутация. Встречается с частотой 1 : 2 500 новорожденных мальчиков. Тип наследования — X–сцепленный рецессивный. Носителями гена гемофилии являются женщины, болеют мужчины. Описанные в литературе случаи гемофилии у женщин являются результатом кровнородственных браков. Рождение больной девочки возможно при браке мужчины, больного гемофилией, с женщиной–носителем мутантного гена.

Проявления. Заболевание распознается обычно в первые годы жизни, в тяжелых случаях — при рождении. У грудных детей возникают кровотечения из пупочной ранки, при прорезывании зубов обильно кровоточат десна. Когда ребенок начинает ходить, из–за падений преобладают подкожные кровоизлияния и кровоизлияния в крупные суставы конечностей (коленные, локтевые, голеностопные). Множественные гематомы и обширные кровоизлияния в полость суставов — характерный признак гемофилии. Поражение суставов приводит к их воспалению, в дальнейшем — к тугоподвижности и инвалидности. В результате нарушения свертывания крови возникают

длительные кровотечения после травм, инъекций, хирургических операций. Возможны внутренние кровотечения, например, почечные, желудочно–кишечные. Нарушение свертывания крови с возрастом не ослабевает, а усиливается. Биологическая основа этого явления — непрерывность функционирования патологического гена.

Диагностика в период беременности. Точный диагноз может быть установлен с помощью инвазивных методов дородовой диагностики (амниоцентез, кордоцентез).

Лечение. Человек, страдающий гемофилией, должен всегда иметь при себе *паспорт больного гемофилией*. В нем должны быть указаны группа и резус–фактор крови, а также меры неотложной помощи при кровотечении. Лечение предусматривает систематическое внутривенное введение недостающего фактора свертывания крови. Оно продолжается в течение всей жизни.

Гемофилия В встречается в 10 раз реже, чем гемофилия А. Она обусловлена дефицитом фактора IX свертывания крови. Проявления болезни сходны с гемофилией А. Лечение аналогичное.

Наследственные болезни эндокринной системы

Врожденный гипотиреоз — заболевание, обусловленное врожденным снижением функции щитовидной железы и уменьшением выработки ею гормона *тироксина*. Возможны две причины развития болезни. В большинстве случаев врожденный гипотиреоз связан с пороком развития щитовидной железы — ее отсутствием или недоразвитием. Реже врожденное уменьшение синтеза гормона тироксина обусловлено генной мутацией. Частота встречаемости врожденного гипотиреоза составляет 1 : 2 500.

Следует помнить, что одной из причин нарушения функции щитовидной железы у плода может быть недостаточное поступление йода в организм матери в период беременности.

Проявления. Основные признаки врожденного гипотиреоза — значительная задержка роста и отставание в нервно–психическом развитии ребенка. При отсутствии лечения у детей прогрессирует умственная отсталость.

Ранняя диагностика. Для выявления врожденного гипотиреоза исследуют уровень гормонов щитовидной железы в крови новорожденных. Забор крови производят в родильном доме.

Лечение. С момента установления диагноза пациенты получают недостающий гормон щитовидной железы *тироксин* в лекарственной форме. Лечение, начатое с первых дней жизни ребенка, предотвращает нарушения интеллекта. Оно продолжается в течение всей жизни.

БОЛЕЗНИ, ВОЗНИКАЮЩИЕ ПРИ НЕСОВМЕСТИМОСТИ МАТЕРИ И ПЛОДА ПО АНТИГЕНАМ КРОВИ

Это самостоятельная группа наследственных болезней, обусловленных несовместимостью матери и плода по антигенам крови. Схематично процесс несовместимости может быть представлен следующим образом. Предположим, женщина имеет резус–отрицательную кровь. У плода резус–положительная кровь. Он унаследовал от отца один из аллельных генов, определяющий наличие резус–фактора. В период внутриутробного развития кровь плода попадает в небольшом количестве в кровотоки матери. Иммунная система беременной реагирует на поступление резус–фактора плода выработкой антител. Они направлены против антигенов системы резус плода. Антитела матери проникают через плаценту, попадают в кровь плода и фиксируются на поверхности эритроцитов. Возникает иммунный конфликт, следствием которого является разрушение (*гемолиз*) эритроцитов плода. Наиболее изученное заболевание этой группы — гемолитическая болезнь плода и новорожденного.

Гемолитическая болезнь плода и новорожденного

Гемолитическая болезнь плода и новорожденного развивается чаще всего при резус–несовместимости крови матери и плода. Эта форма болезни характеризуется тяжелым течением. Реже гемолитическая болезнь обусловлена несовместимостью по антигенам группы крови (AB0). Она протекает в более легкой форме.

Образование антирезус–антител в организме женщины с резус–отрицательной кровью может происходить как во время беременности, так и до ее наступления. В последнем случае причинами являются прерывания предшествующих беременностей (искусственный аборт, самопроизвольный выкидыш, внематочная беременность), переливание женщине резус–положительной крови. К образованию в организме матери антител против антигенов системы резус плода приводит также предыдущая беременность, которая закончилась рождением ребенка с

резус–положительной кровью. Следовательно, при каждой последующей беременности у женщины с резус–отрицательной кровью возрастает риск развития гемолитической болезни плода. Образование антител в организме женщины и развитие гемолитической болезни плода возможны даже при первой беременности, если она протекает с осложнениями (угроза выкидыша, заболевания женщины и др.). Образовавшиеся антитела поступают из организма матери через плаценту в кровотоки плода и фиксируются на его эритроцитах. Возникает иммунный конфликт между антигенами системы резус плода и антителами матери, что приводит к разрушению эритроцитов плода.

Проявления. Тяжесть гемолитической болезни зависит от количества антител, проникших через плаценту в организм плода. Чем выше уровень антител в крови плода и новорожденного, тем тяжелее протекает заболевание. В результате разрушения эритроцитов развивается *анемия* (малокровие) плода. Он испытывает кислородное голодание. Гемолиз эритроцитов сопровождается накоплением в крови плода и новорожденного непрямого билирубина. Это обуславливает развитие *желтухи* уже в первые сутки после рождения. Уровень билирубина быстро нарастает, достигая токсичной для головного мозга концентрации (ядерная желтуха). В результате поражения мозга у новорожденного развиваются судороги. Усиленное разрушение эритроцитов обуславливает появление очагов кроветворения в печени, селезенке, почках плода, плаценте. Эти органы увеличиваются в размерах, нарушается их функция, страдают обменные процессы. Развивается отечная форма болезни. Для гемолитической болезни плода характерны врожденные *отеки* подкожной клетчатки, скопление жидкости в плевральной и брюшной полостях. Ребенок может родиться мертвым или в очень тяжелом состоянии.

Диагностика в период беременности. Наиболее точный метод выявления гемолитической болезни в период беременности — исследование крови плода, полученной путем кордоцентеза. Информативным методом является УЗИ плода. Существуют достоверные ультразвуковые признаки гемолитической болезни.

Прогнозирование вероятности развития гемолитической болезни. В крови резус–отрицательной беременной женщины определяют антирезус-антитела и их уровень (титр). Нарастание титра антител в динамике свидетельствует о возможном развитии гемолитической болезни плода. На сегодняшний день стало реальностью определение

резус–принадлежности крови плода по его ДНК в крови матери (ПЦР–диагностика).

Лечение. Единственный метод лечения тяжелой гемолитической болезни плода, позволяющий сохранить его жизнь — внутриутробное переливание отмытых эритроцитов. Процедура осуществляется путем кордоцентеза.

Профилактика. Она предполагает отказ от прерывания первой беременности у женщин с резус–отрицательной кровью. Любое переливание крови женщине должно осуществляться только с учетом резус–принадлежности крови донора и реципиента. В настоящее время беременным с резус–отрицательной кровью и отсутствием резус–антител вводится антирезус–иммуноглобулин человека (производство США). Это предотвращает развитие гемолитической болезни плода.

ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ РАЗВИТИЯ

Врожденные пороки развития (ВПР) — стойкие отклонения в строении органов, возникающие внутриутробно и выходящие за пределы вариаций нормы.

По происхождению различают три группы ВПР: 1) наследственно обусловленные; 2) обусловленные тератогенными (средовыми) факторами; 3) мультифакторные.

Наследственно обусловленные ВПР возникают в результате мутаций хромосом или генов. Мутации происходят в половых клетках родителей ребенка или его более отдаленных предков. В первом случае речь идет о вновь возникших мутациях, во втором — об унаследованных мутациях. В Беларуси к группе наследственно обусловленных ВПР относятся до 25 % всех пороков развития, из них около одной трети связано с мутациями в половых клетках родителей. Пороки развития данной группы, как правило, множественные.

К наследственно обусловленным порокам относятся *хромосомные синдромы*, связанные с изменением числа хромосом. Примером является синдром Дауна, представляющий собой комплекс множественных врожденных пороков развития. Значительно реже встречаются пороки, связанные со структурными изменениями хромосом.

Группа наследственно обусловленных ВПР включает также большинство множественных пороков развития, связанных с генными мутациями. Их называют *генными синдромами*.

ВПР, обусловленные тератогенными факторами, встречаются значительно реже, чем наследственно обусловленные. *Тератогенные факторы* — неблагоприятные воздействия внешней среды, способные нарушать развитие зародыша. По обобщенным литературным данным, они могут быть причиной почти 10 % ВПР. В Беларуси с тератогенными факторами связано около 3 % врожденных пороков развития. Обычно это множественные ВПР, именуемые *синдромами* (синдром врожденной краснухи, «алкогольный синдром плода»). Реже тератогены вызывают развитие изолированных и системных пороков развития.

ВПР мультифакторного (комбинированного) происхождения являются результатом совместного действия генетических и тератогенных факторов. Мультифакторное происхождение имеет большинство изолированных пороков развития. К ним относятся спинномозговые грыжи, полное или почти полное отсутствие головного мозга, врожденные пороки сердца (дефекты межжелудочковой и межпредсердной перегородок сердца), некоторые расщелины губы и/или неба. Основной причиной их возникновения являются мутации. Но они не индуцируют порок развития, а лишь обуславливают повышенную чувствительность эмбриона к тератогенам. «Пусковым» механизмом в развитии врожденных пороков мультифакторного происхождения являются:

- несбалансированное питание беременной, прежде всего, дефицит незаменимых аминокислот и витаминов, особенно фолиевой кислоты;
- дефицит йода и селена;
- кислородное голодание зародыша вследствие заболеваний плода или беременной, повреждения плаценты, активного или пассивного курения в период беременности;
- некоторые химические загрязнители воды, воздуха, продуктов питания.

Выделяют 5 основных групп тератогенных факторов:

Первая группа: ионизирующая радиация, органические и неорганические химические соединения, загрязняющие воду, воздух, почву, продукты питания: промышленные выбросы, тяжелые металлы (ртуть, свинец, кадмий), сельскохозяйственные яды, в том числе пестициды, инсектициды, минеральные удобрения, продукты нефтепереработки и неполного сгорания горюче-смазочных материалов, профессиональные вредности, связанные с радиацией и химическим производством.

Вторая группа: токсичные вещества, добровольно принимаемые внутрь или вдыхаемые в период беременности: алкоголь, наркотики, табачный дым.

Третья группа: лекарственные средства, применяемые в период беременности (антибиотики, аспирин, снотворные, противоэпилептические средства, половые гормоны и др.).

Четвертая группа: внутриутробные инфекции (краснуха, цитомегалия, токсоплазмоз, сифилис, ВИЧ).

Пятая группа: нарушения обмена веществ у беременных женщин (сахарный диабет, дефицит незаменимых аминокислот и витаминов, особенно фолиевой кислоты, дефицит йода и селена, голодание).

Причина 60 — 70 % ВПР до сих пор остается неизвестной. Предполагают, что их возникновение может быть обусловлено сочетанным влиянием многих неблагоприятных факторов окружающей среды или комбинацией наследственных и тератогенных воздействий.

При непосредственном воздействии тератогенных факторов на эмбрион нарушаются процессы деления, размножения и распада клеток. Первичная гибель клеток, вызванная неблагоприятным воздействием, является причиной отсутствия органа или его части. Задержка или замедление распада клеток могут приводить к формированию добавочной доли органа либо к его удвоению (добавочная доля легкого, удвоение почки, шестипалость). Генетический аппарат клетки остается при этом неповрежденным. При устранении вредного фактора прогноз для будущего потомства может быть благоприятным.

Степень чувствительности зародыша человека к тератогенам на разных стадиях внутриутробного развития неодинаковая. Периоды наибольшей чувствительности эмбриона к воздействию неблагоприятных факторов называют **критическими периодами эмбрионального развития**. К ним относятся:

- имплантация — внедрение эмбриона в слизистую оболочку матки (6 — 7-е сутки после оплодотворения);
- плацентация — образование плаценты (14 — 15-е сутки после оплодотворения);
- органогенез — закладка и формирование органов (4 — 8-я недели после оплодотворения).

На 2 — 3-й неделях после оплодотворения происходит образование зародышевых листков и закладка осевых органов. С 4-й по 8-ю недели эмбрионального развития формируются внутренние органы и системы организма человека. **Период со 2-й по 8-ю недели**

внутриутробного развития характеризуется максимальной чувствительностью зародыша к тератогенным факторам. Подавляющее большинство ВПР, обусловленных тератогенными воздействиями, возникают в этот период. Для каждого органа есть критический срок, в течение которого повреждающий фактор может индуцировать его порок развития. В связи с тем, что закладка и формирование центральной нервной системы и сердца происходят раньше, чем других органов, их развитие нарушается при неблагоприятных воздействиях на эмбрион в первую очередь.

В зависимости от срока возникновения ВПР условно делятся на гаметопатии, бластопатии, эмбриопатии и фетопатии.

Гаметопатии — наследственно обусловленные пороки развития, в основе которых лежат мутации в половых клетках родителей. Следовательно, все пороки развития наследственной природы — следствие гаметопатий. Они могут быть причиной гибели зародыша (летальные мутации), самопроизвольных выкидышей в ранние сроки беременности, грубых ВПР, сопровождающихся значительным нарушением функций, хромосомных синдромов.

Бластопатии — пороки развития, индуцированные воздействием повреждающих факторов на зародыш в первые 15 суток после оплодотворения. Чаще всего они служат причиной самопроизвольных выкидышей, могут проявляться внематочной беременностью. Следствием бластопатий являются такие пороки, как сросшаяся двойня, циклопия.

Эмбриопатии — врожденные пороки развития, индуцированные воздействием повреждающих факторов на эмбрион (с 16-го дня после оплодотворения до конца 8-й недели). Формирование внутренних органов может быть нарушено различными тератогенами (алкоголь, наркотики, лекарственные средства, сахарный диабет у матери, внутриутробные инфекции и др.). Эмбриопатии могут быть причиной гибели зародыша и самопроизвольных выкидышей. Классический пример данной патологии — алкогольная эмбриопатия, известная под названием «алкогольный синдром плода». Она проявляется врожденными пороками развития многих органов и систем.

Фетопатии — все виды патологии, обусловленные воздействием повреждающих факторов на плод (с 9-й недели внутриутробного развития до родов). Пороки развития этой группы относительно редки, так как закладка и формирование внутренних органов и внешних частей тела зародыша уже произошли. Но процесс роста и развития их

продолжается. Под влиянием неблагоприятных факторов возможны уменьшение массы и/или размеров органов (гипоплазия), их недоразвитие. Примером фетопатий является крипторхизм — неопущение яичек.

К врожденным порокам развития относятся:

- *врожденное отсутствие органа или его части*: анофтальмия — отсутствие одного или обоих глазных яблок, анэнцефалия — полное или почти полное отсутствие головного мозга;

- *недоразвитие органа, уменьшение его массы и размеров*: микроцефалия — малые размеры головного мозга и мозгового черепа, микрофтальмия — малые размеры глазного яблока;

- *чрезмерное увеличение размеров органа или частей тела*: макроцефалия — чрезмерно большая голова, макроглоссия — чрезмерно большой язык;

- *отсутствие канала или естественного отверстия*, например, отсутствие заднепроходного отверстия;

- *удвоение органа или его части* (удвоение почки, мочеточника, матки);

- *расположение органа в необычном месте* (сердце вне грудной клетки) и др.

Различают пороки наружных частей тела (расщелина верхней губы, шестипалость) и пороки внутренних органов (спинномозговая грыжа, добавочная селезенка, сращение почек). Врожденные пороки развития могут быть *изолированными, или одиночными*, когда имеется порок только одного органа (врожденный порок сердца); *системными*, когда имеется порок нескольких органов в пределах одной системы организма (ВПР почек и мочеточников) и *множественными*, когда имеются пороки многих органов различных систем организма (сочетание расщелины верхней губы, косолапости и врожденного порока сердца).

Большинство изолированных пороков развития имеет мультифакторное происхождение. Наследственно обусловленные ВПР и пороки, вызванные тератогенными факторами, обычно множественные.

ПРОФИЛАКТИКА ВРОЖДЕННЫХ И НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

Ведущую роль в профилактике врожденных и наследственных болезней играет *медико–генетическое консультирование*.

Цель консультации врача–генетика — установление риска рождения ребенка с врожденной или наследственной патологией и оказание помощи семье в принятии решения о деторождении.

Задачи медико–генетического консультирования:

- консультирование супругов до планирования зачатия;
- консультирование больных наследственными болезнями и ВПР;
- диагностика врожденных и наследственных болезней плода в период внутриутробного развития;
- пропаганда среди населения медико–гигиенических знаний, направленных на профилактику врожденных и наследственных болезней.

Различают два вида медико–генетического консультирования: проспективное (предварительное) и ретроспективное (текущее).

Проспективное медико–генетическое консультирование проводится до планирования зачатия или в ранние сроки беременности при наличии риска рождения больного ребенка (возраст будущей матери старше 35 лет, кровнородственный брак и др.) в семьях, где ранее не было больных детей.

Ретроспективное медико–генетическое консультирование проводится в семьях, где уже родился больной ребенок, для установления степени риска наследственной патологии у последующих детей.

В идеале каждая супружеская пара должна проконсультироваться у врача–генетика до планирования деторождения. Стимулом для принятия самостоятельного решения о необходимости медико–генетического консультирования должны стать чувство ответственности за здоровье будущего ребенка и знание собственной *родословной*. Родословная предполагает наличие сведений о состоянии здоровья родственников по линии матери и отца не менее чем в трех поколениях. Анализ родословной позволяет ответить на вопрос, является ли данный признак наследственным, установить тип наследования и прогнозировать вероятность рождения ребенка с наследственной патологией.

Медико–генетическое консультирование *обязательно*:

- при рождении в семье ребенка с наследственным заболеванием или врожденным пороком развития;
- при наличии врожденной или наследственной патологии у одного из супругов или у ближайших родственников;
- при кровнородственных браках;

- при планировании первой беременности у женщины старше 35 лет;
- при повторных самопроизвольных выкидышах;
- при воздействии в ранние сроки беременности ионизирующих излучений (профессиональные вредности, рентгенологическое исследование).

Под *генетическим риском* понимают вероятность проявления у потомства наследственно обусловленной патологии. Риск выше 20 % считается высоким. При невозможности выявления наследственной болезни или врожденного порока развития в период беременности он является противопоказанием к деторождению. Однако достижения современной генетики позволяют планировать беременность при высоком риске некоторых тяжелых наследственных заболеваний (синдром Дауна, гемофилия и др.), которые могут быть выявлены современными методами дородовой диагностики. Беременность с согласия женщины можно прервать, предотвратив рождение больного ребенка. В любом случае семья должна знать о степени генетического риска до планирования зачатия, так как после обследования и беседы с врачом она принимает окончательное решение о деторождении.

Выделяют три уровня профилактики наследственных болезней: первичную, вторичную и третичную профилактику.

Первичная профилактика

Первичная профилактика врожденных и наследственных болезней включает мероприятия, направленные на предупреждение зачатия больного ребенка. Она реализуется тремя путями:

- планирование деторождения;
- защита среды обитания человека от дополнительных антропогенных загрязнителей (мутагенов и тератогенов);
- витаминизация населения.

Планирование деторождения

Планирование деторождения включает три основные направления:

- учет оптимального репродуктивного возраста супругов: для женщины в интервале 19 — 35 лет, для мужчины — не старше 35 лет;

- отказ от деторождения при высоком риске неизлечимых наследственных заболеваний, которые не могут быть выявлены надежными методами дородовой диагностики;

- отказ от деторождения при кровнородственных браках и браках между двумя гетерозиготными носителями мутантного гена.

Согласно современной точке зрения, окончание деторождения до достижения супругами возраста 30 — 35 лет является одной из действенных мер профилактики наследственных болезней. Такая продолжительность детородного периода вполне достаточна для планирования рождения в семье не менее 3 — 4 детей с оптимальным интервалом между родами 2 — 4 года.

Основные рекомендации по планированию деторождения с низкой степенью риска для плода и ребенка:

- планирование зачатия осенью и зимой, когда снижена вероятность спонтанных мутаций и иммунного конфликта;

- планирование беременности в оптимальном детородном возрасте;

- соблюдение оптимального интервала между родами — 2 — 4 года;

- отказ обоих супругов от табакокурения, алкоголя, психоактивных веществ не менее чем за 6 месяцев до планируемого зачатия;

- планирование зачатия не ранее чем через два месяца после перенесенного острого инфекционного заболевания (грипп, ангина и др.);

- планирование беременности при отсутствии у женщины обострений хронических болезней в течение 1 — 5 лет (в зависимости от заболевания);

- санация хронических очагов инфекции (кариес, хронический тонзиллит) в организме женщины до наступления беременности;

- вакцинация против краснухи до планирования зачатия (если женщина ранее не была привита или не болела краснухой);

- отказ от иммунизации живыми вирусными вакцинами в ранние сроки беременности (в том числе живой вакциной против гриппа);

- соблюдение принципов сбалансированного питания с достаточным содержанием незаменимых аминокислот, витаминов и минеральных веществ;

- отказ от необоснованного приема медикаментов и самолечения в период беременности;

- ранний учет по беременности в женской консультации (до 12 недель, желательно на 4 — 6-й неделях);

- обследование в период беременности на носительство возбудителей инфекций, способных вызывать ВПР плода (краснуха, токсоплазмоз, ВИЧ, гепатит В и С, сифилис, простой герпес, цитомегаловирус и др.).

После введения вакцины против краснухи планирование беременности рекомендуется не ранее чем через 3 месяца. В течение этого периода необходима надежная контрацепция.

Защита среды обитания человека от мутагенов и тератогенов

Наследственные болезни, обусловленные спонтанными мутациями, предсказать невозможно. Они являются случайными событиями, редкими для каждого гена. В современных экологических условиях развитие наследственной патологии связано преимущественно с индуцированными мутациями. Актуальность проблемы обусловлена тем, что их эффекты проявляются не в популяции, подвергшейся воздействию, а у потомства в нескольких поколениях. С точки зрения профилактики наследственных болезней индуцированный мутагенез должен быть исключен. Это предполагает разработку и жесткий контроль выполнения государственных мероприятий по охране окружающей среды, предотвращение загрязнения воздуха, воды, почвы, продуктов питания органическими и неорганическими химическими соединениями, являющимися мощными мутагенами, контроль уровня индуцированных ионизирующих излучений.

К защите среды обитания человека относится также исключение из нее факторов передачи инфекций, способных индуцировать ВПР при внутриутробном заражении плода. Так, для профилактики заражения токсоплазмозом беременным рекомендуется строго соблюдать гигиенические требования при приготовлении пищи (не пробовать сырой фарш, подвергать мясо термической обработке, соответствующей технологии, тщательно мыть овощи, фрукты и ягоды, загрязненные почвой). Необходимо исключить контакт с кошками — биологическими хозяевами токсоплазмы. Элементарные меры личной и санитарной гигиены позволяют избежать инфицирования беременной вирусами, бактериями, простейшими и инвазии гельминтами.

Витаминация населения

Выделяют 4 основные направления профилактики дефицита незаменимых аминокислот, витаминов и микроэлементов:

- увеличение потребления населением продуктов питания, богатых природными витаминами и минеральными элементами;

- обогащение витаминами и микроэлементами продуктов питания массового потребления (хлебо–булочные, макаронные и кондитерские изделия, молочные продукты, фруктовые и овощные соки);

- употребление специализированных продуктов питания для беременных, обогащенных витаминами и минеральными элементами;

- прием поливитаминных препаратов для беременных.

По мнению экспертов ВОЗ, хорошо организованная витаминная профилактика в Беларуси позволит предупредить рождение нескольких сотен детей с мультифакторными пороками развития. Действенной мерой профилактики дефицита витаминов и микроэлементов признано обогащение ими продуктов питания массового потребления. В стране приняты постановления, обязывающие пищевые предприятия выпускать обогащенную продукцию (хлеб, молоко, яйцо куриное, фруктовые соки и напитки). Для профилактики дефицита йода применяется сплошная йодизация поваренной соли. Среди продуктов питания, богатых природными витаминами и минеральными элементами, предпочтение отдается овощам и фруктам.

Для рационального питания беременных рекомендуются *специализированные продукты*, обогащенные витаминами и минеральными элементами. Такие продукты производятся в Беларуси и за ее пределами: продукт сухой молочный «Беллакт» для питания беременных женщин и кормящих матерей (Беларусь), «Фемилак» (Россия), «Млечный путь» (Россия), «Аннамария» (Россия), «Мадонна» (Россия), «Думил Мама Плюс» (Дания), «МД мил Мама» (Россия — Франция), «ЭнфаМама» (США). Они содержат сбалансированный состав белков, жиров, углеводов, микро– и макроэлементов, витаминов. При высоком риске аллергических заболеваний у ребенка для питания беременной рекомендуется низкоаллергенное козье молоко «Амалтея» (Голландия). Молоко обогащено витамином С, фолиевой кислотой, железом, йодом, селеном.

Наиболее эффективный способ профилактики витаминной недостаточности у беременных — *применение поливитаминных и витаминно–минеральных комплексов*: «Теравит Прегна» (США), «Витрум Пренатал» (США), «Мультипродукт» для беременных (Франция).

В связи с повышенной потребностью в период беременности в витаминах и жизненно необходимых минеральных элементах достойной альтернативы применению поливитаминных и витаминно–минеральных комплексов не существует. Так,

витамино–минеральный комплекс для беременных «Теравит Прегна» включает 12 витаминов и 10 жизненно необходимых минералов. Дозы водо– и жирорастворимых витаминов, содержащиеся в одной таблетке, соответствуют безопасному и эффективному уровню. В состав «Теравит Прегна» входят фолиевая кислота, йод, селен, кальций, цинк, железо и другие минеральные элементы, выполняющие важную биологическую роль. Адекватные дозы минералов предупреждают развитие железодефицитной анемии у беременной и плода, йодную недостаточность, снижают риск врожденных пороков развития и внутриутробной гипотрофии плода. Особого внимания с точки зрения профилактики ВПР мультифакторного происхождения заслуживает фолиевая кислота, содержание которой в одной таблетке «Теравит Прегна» составляет 1 мг. Доказано, что при нормальной обеспеченности организма беременной фолиевой кислотой создаются оптимальные условия для созревания яйцеклетки, оплодотворения, имплантации плодного яйца и развития зародыша. Особенно важно достаточное поступление фолиевой кислоты в течение как минимум трех месяцев до планируемой беременности и в первые месяцы беременности. Дефицит фолиевой кислоты в этот период опасен в связи с высоким риском врожденных пороков развития нервной системы плода (закрытие нервной трубки зародыша происходит к 28–му дню беременности). При недостатке фолиевой кислоты у плода формируются расщелина позвоночника и спинномозговая грыжа, наблюдается частичное или полное отсутствие головного мозга.

Основные пищевые источники фолиевой кислоты — зеленые листовые овощи (шпинат, кресс–салат, петрушка, базилик, капуста, черемша). Учитывая повышенную потребность в витаминах в период беременности, необходимо дополнительное назначение фолиевой кислоты в составе препаратов. *Поливитаминовые и витаминно–минеральные комплексы беременной назначает врач!*

Вторичная профилактика

Вторичная профилактика врожденных и наследственных болезней включает мероприятия, направленные на предупреждение рождения больного ребенка. Она осуществляется с помощью методов дородовой диагностики. Ее основная цель — в максимально ранние сроки выявить у плода наследственные болезни и пороки развития, не

поддающиеся лечению, и прервать беременность (с согласия женщины).

Методы дородовой диагностики

Дородовая диагностика врожденных и наследственных болезней складывается из трех методов — ультразвукового исследования (УЗИ) плода, исследования крови беременной (биохимический скрининг) и группы инвазивных методов. Дородовая диагностика осуществляется в два этапа.

Первый этап — УЗИ плода и биохимическое исследование крови беременной. При отклонениях в результатах биохимического скрининга или наличии факторов риска (возраст матери старше 35 лет, родственный брак и др.) осуществляется второй этап — амниоцентез, кордоцентез, биопсия кожи плода. Последние три метода являются *инвазивными*, так как они связаны с нарушением целостности тканей организма. Методы применяются для получения амниотической жидкости, клеток и крови плода. Этот материал используется для дальнейших цитогенетических исследований, позволяющих выявить геномные мутации и хромосомные aberrации, а также для ДНК-диагностики, направленной на выявление генных мутаций.

Ультразвуковое исследование плода. Метод позволяет выявить до 80 % врожденных пороков развития плода. По данным медико-генетической службы Беларуси, в целом по стране с помощью ультразвукового исследования у женщин в период беременности диагностируют до 25 % ВПР. Точность диагностики пороков развития зависит во многом от наличия аппаратуры с высокой разрешающей способностью, квалификации и опыта исследователя, срока беременности.

Для своевременной диагностики пороков развития плода УЗИ проводят не менее трех раз в течение беременности. При подозрении на порок развития ультразвуковое исследование выполняется каждые 3 — 4 недели до установления окончательного диагноза. Некоторые ВПР можно диагностировать с помощью УЗИ уже к концу 12-й недели беременности (сросшаяся двойня, отсутствие головного мозга). Чем больше срок беременности, тем выше точность УЗИ-диагностики порока. Во второй половине беременности УЗИ позволяет обнаружить крупные пороки сердца, пороки почек, расщелины верхней губы и неба. Важно установить точный диагноз до 22 недель беременности. Позже этого срока значительно возрастает риск для жизни и здоровья женщины, связанный с прерыванием беременности.

Следует, однако, заметить, что УЗИ не является достоверным методом диагностики такой частой патологии плода, как синдром Дауна. Даже при наличии современной аппаратуры каждый 3 — 4-й случай синдрома Дауна при УЗИ в период беременности не диагностируется. Подозрение на синдром Дауна у плода при ультразвуковом исследовании не может служить основанием для прерывания беременности, а требует выполнения амниоцентеза или кордоцентеза для получения клеток плода и анализа кариотипа.

Исследование крови беременной (биохимический скрининг).

Цель — определение биохимических маркеров врожденной и наследственной патологии плода. В качестве маркеров используются белок *альфа-фетопротеин*, синтезируемый плодом, и гормоны — *хорионический гонадотропин*, *эстриол* и др. Их уровень может изменяться при некоторых наследственных болезнях и ВПР плода. Считают, что оптимальным сроком для проведения биохимических исследований являются 16 — 20-я недели беременности. Биохимический скрининг обязателен для всех беременных.

Высокие уровни альфа-фетопротеина в крови беременной регистрируются при тяжелых пороках развития нервной системы плода (отсутствие головного мозга, спинномозговые грыжи). Для синдрома Дауна характерны низкие уровни альфа-фетопротеина в крови матери. Вероятность выявления синдрома Дауна у плода при биохимическом исследовании крови беременной не превышает 60 — 70 %. Диагноз уточняют с помощью амниоцентеза и кордоцентеза.

В настоящее время биохимический скрининг не используется для самостоятельной диагностики наследственных болезней. Он позволяет выявить беременных, имеющих отклонения уровней альфа-фетопротеина и гормонов от нормы. Для подтверждения врожденной или наследственной патологии у плода у этих беременных осуществляется следующий этап — инвазивная диагностика.

Инвазивные методы дородовой диагностики

Амниоцентез — пункция плодного пузыря. Прокол осуществляется через переднюю брюшную стенку беременной специальной иглой под контролем УЗИ. Цель исследования — забор небольшого количества околоплодных вод и взвешенных в них клеток плода для генетических исследований. Выполняется только с согласия беременной. Метод позволяет выявить все виды мутаций.

Кордоцентез — пункция сосудов пуповины под контролем УЗИ. Цель исследования — забор небольшого количества крови плода для генетических исследований. Выполняется только с согласия беременной. Метод позволяет поставить диагноз гемофилии, многих наследственных болезней обмена веществ (фенилкетонурия), ряда хромосомных заболеваний до рождения ребенка.

Биопсия кожи плода — получение небольшого количества кожи для микроскопического исследования. Метод применяется для диагностики некоторых тяжелых наследственных болезней кожи.

Считают, что будущее дородовой диагностики наследственных болезней принадлежит неинвазивным методам. Наиболее перспективным является исследование клеток плода в материнской крови в ранние сроки беременности.

Третичная профилактика

Третичная профилактика врожденных и наследственных болезней включает мероприятия, направленные на предупреждение прогрессирования болезни и развитие осложнений. Она касается преимущественно наследственных болезней обмена веществ. К моменту рождения ребенка у него имеется генная мутация, но отсутствуют клинические проявления болезни. На этой стадии важно выявить заболевание и начать раннее лечение, чтобы предупредить тяжелые повреждения головного мозга и развитие умственной отсталости. Лечение заключается, как правило, в исключении из рациона питания ребенка определенных продуктов. Третичная профилактика осуществляется в два этапа:

а) выявление наследственной патологии до развития клинических симптомов (массовый скрининг новорожденных);

б) коррекция выявленных нарушений (например, назначение специальной диеты при фенилкетонурии).

Массовый скрининг новорожденных

Массовый скрининг новорожденных — выявление наследственных болезней путем массового обследования новорожденных независимо от состояния их здоровья. Наибольшее распространение получил скрининг новорожденных на тяжелые наследственные болезни обмена веществ — фенилкетонурию, врожденный гипотиреоз, муковисцидоз и др. Исследованию подлежат

образцы крови, взятой на фильтровальную бумагу. Если результаты скрининга положительные, новорожденных направляют в медико-генетические центры для дальнейшего обследования с целью подтверждения диагноза и лечения.

Права семьи и ребенка, у которого при массовом скрининге выявлено наследственное заболевание, должны быть защищены. Это международное требование Всемирной Организации Здравоохранения. Родители должны быть полностью проинформированы о скрининговой программе. Медицинский персонал не имеет права разглашать диагноз наследственного заболевания, выявленного путем скрининга.

РЕАЛЬНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ЛЕЧЕНИЯ НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

К настоящему моменту лучше всего разработаны *пути коррекции наследственных болезней обмена веществ*. Ниже представлены некоторые из них:

- исключение из рациона питания предшественников токсичных продуктов, например, источников фенилаланина при фенилкетонурии, источников глютена при болезни непереносимости злаков (целиакии);
- введение недостающих гормонов или витаминов, например, гормона щитовидной железы тироксина при врожденном гипотиреозе;
- трансплантация внутренних органов и тканей, например, пересадка костного мозга при тяжелых наследственных дефектах иммунитета.

Лечение некоторых генных болезней стало возможным благодаря достижениям *генной инженерии*. На основе высоких генноинженерных технологий получены гормон инсулин для лечения сахарного диабета и гормон роста (соматотропин) для лечения наследственных форм низкорослости. Правда, интенсивные поиски эффективных методов лечения хромосомных синдромов, например, синдрома Дауна большим успехом пока не увенчались. Лекарственные средства, применяемые в качестве стимуляторов мозговых функций, способствуют улучшению мозгового кровообращения и общего развития ребенка, но не в состоянии устранить интеллектуальный дефект. Это обусловлено множественностью поражения как самого мозга, так и других органов и систем при такой тяжелой хромосомной патологии, как синдром Дауна. В связи с этим приоритетное значение на современном этапе

имеет ранняя дородовая диагностика синдрома Дауна и решение вопроса о прерывании беременности с согласия женщины.

Наиболее действенный и перспективный способ лечения наследственных болезней, обусловленных мутацией одного гена, — **генная терапия**. Она предусматривает радикальное устранение генетического дефекта. Цель может быть достигнута благодаря современным генноинженерным технологиям. Возможны два пути их реализации. *Первый путь* — перенос полноценно работающего гена (его комплементарной ДНК) в соматические клетки пациента с генным дефектом. *Второй путь* — перенос генов в половые клетки пациента. Если внесенный ген будет встроен в геном, это позволит предупредить передачу болезни потомству.

В настоящее время проводятся клинические испытания эффективности генной терапии при таких болезнях, как фенилкетонурия, наследственные формы низкорослости, муковисцидоз и др. Получены обнадеживающие результаты по генной терапии гемофилии В, тяжелых наследственных дефектов иммунитета. В ближайшие годы будут продолжаться разработки генно-инженерных методов коррекции генного дефекта при наследственных формах низкорослости, связанных с дефицитом гормона роста. Ген удалось ввести в мышечные клетки, которые начали продуцировать гормон роста. Серьезным препятствием для широкого внедрения генной терапии в клиническую практику являются два обстоятельства — чрезвычайно высокая стоимость и недостаточная эффективность доставки ДНК в клетки пациента. Методы генной терапии постоянно совершенствуются. В клинической практике они используются для лечения не только моногенных болезней, но и других тяжелых заболеваний, в том числе рака и СПИД.

Принципиально новым направлением клинической медицины является **эмбриональная хирургия** — оперирование еще неродившегося младенца. Это уникальные операции (удаление пораженной доли легкого, коррекция врожденных пороков развития мочевой системы и др.). Они перспективны, но пока малодоступны для практического здравоохранения.

Следующий шаг в лечении врожденных и наследственных болезней — **использование стволовых клеток**. Передовые медицинские технологии создают реальные предпосылки для замены поврежденных клеток организма здоровыми.

Прогресс медицинской генетики позволяет развеять представления о неизлечимости наследственных болезней человека.

ПРИЛОЖЕНИЕ

КОНТРОЛЬНО–ОБУЧАЮЩИЕ ВОПРОСЫ

Выберите один правильный ответ из числа предложенных вариантов ответа. Сверьте ответ с контролем в конце заданий.

- 1. Назовите причины развития наследственных болезней:**
 - а) краснуха, перенесенная в период беременности;
 - б) действие тератогенных факторов;
 - в) применение лекарственных средств в период беременности;
 - г) мутации наследственных структур — хромосом или генов.

- 2. Какие существуют виды мутаций:**
 - а) аутосомно–доминантные;
 - б) аутосомно–рецессивные;
 - в) геномные, хромосомные, генные;
 - г) X–сцепленные рецессивные.

- 3. К хромосомным болезням относится:**
 - а) врожденный порок сердца;
 - б) синдром Дауна;
 - в) бронхиальная астма;
 - г) фенилкетонурия.

- 4. Риск рождения ребенка с синдромом Дауна у женщин старше 36 лет:**
 - а) увеличивается;
 - б) остается неизменным;
 - в) уменьшается;
 - г) отсутствует.

- 5. Причиной развития фенилкетонурии является:**
 - а) генная мутация;
 - б) хромосомная aberrация;
 - в) потеря участка короткого плеча 5–й хромосомы;
 - г) геномная мутация.

6. Какое заболевание развивается при несовместимости матери и плода по антигенам крови:

- а) врожденный гипотиреоз;
- б) гемолитическая болезнь плода и новорожденного;
- в) гемофилия А;
- г) гемофилия В.

7. Назовите период максимальной чувствительности зародыша к тератогенным факторам:

- а) момент оплодотворения;
- б) период дробления зиготы;
- в) со 2-й по 8-ю недели внутриутробного развития;
- г) вторая половина беременности.

8. Укажите причины врожденных пороков развития человека:

- а) мутации хромосом или генов;
- б) воздействие тератогенных факторов;
- в) совместное действие генетических и средовых факторов;
- г) все вышеперечисленные факторы.

9. Первичная профилактика врожденных и наследственных болезней включает:

- а) планирование деторождения;
- б) защиту среды обитания человека от мутагенов и тератогенов;
- в) витаминизацию населения;
- г) все вышеперечисленные направления.

10. Развитие каких врожденных пороков предотвращает витаминизация населения:

- а) наследственно обусловленных ВПР;
- б) ВПР органов пищеварения;
- в) пороков развития мультифакторного происхождения;
- г) любых ВПР.

11. Вторичная профилактика врожденных и наследственных болезней направлена на предупреждение:

- а) зачатия больного ребенка;
- б) рождения больного ребенка;
- в) прогрессирования болезни и развитие осложнений;
- г) развития болезней, обусловленных только генными мутациями

12. Дородовая диагностика врожденных и наследственных болезней включает:

- а) ультразвуковое исследование плода;
- б) биохимический скрининг беременной;
- в) амниоцентез, кордоцентез, биопсию кожи плода;
- г) все вышеперечисленные методы.

13. Амниоцентез и кордоцентез позволяют выявить:

- а) геномные мутации;
- б) хромосомные мутации;
- в) генные мутации;
- г) все виды мутаций.

14. Перечислите заболевания, выявляемые путем массового скрининга новорожденных в родильном доме:

- а) синдром Дауна;
- б) синдром «кошачьего крика»;
- в) фенилкетонурия, врожденный гипотиреоз;
- г) гемофилия.

15. Какие перспективные методы лечения наследственных болезней Вы знаете:

- а) генная инженерия;
- б) генная терапия;
- в) использование стволовых клеток;
- г) все вышеперечисленные методы.

ОТВЕТЫ

Вопрос	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Ответ	г	в	б	а	а	б	в	г	г	в	б	г	г	в	г

СЛОВАРЬ ТЕРМИНОВ, ВСТРЕЧАЮЩИХСЯ В ТЕКСТЕ

Амнион — одна из оболочек зародыша человека. В полости амниона скапливается амниотическая жидкость, предохраняющая зародыш от механических повреждений.

Аллель — один из пары (или нескольких) генов, которые могут находиться в данном локусе хромосомы. Аллельные гены определяют взаимоисключающие признаки, например, резус (+) и резус (–).

Гамета — зрелая половая клетка с гаплоидным набором хромосом.

ДНК–диагностика — молекулярные методы диагностики мутаций.

Индуктор — вещество, связывающее белок–репрессор и включающее в работу транскриптон (единица считывания генетической информации).

Кариотип — набор хромосом соматической клетки организма.

Локус — место расположения гена в хромосоме.

Мейоз — деление соматических клеток половых желез, в результате которого образуются половые клетки. Протекает в два этапа — мейоз–I и мейоз–II.

Мутации летальные — мутации, несовместимые с жизнью.

Ооцисты — образуются в результате слияния женских и мужских половых клеток паразита (например, токсоплазмы). Снаружи покрыты плотной оболочкой. Выделяются с фекалиями во внешнюю среду, где при благоприятных условиях происходит их дальнейшее развитие.

Отбор естественный — результат борьбы за существование. Сохраняет в популяции наиболее приспособленные особи.

Полимеразная цепная реакция (ПЦР) — избирательный синтез большого количества копий небольшого фрагмента ДНК.

Репликация ДНК — синтез дочерней цепи ДНК на исходной (матричной) цепи.

Транслокация — обмен сегментами между негомологичными хромосомами.

Хромосомы гомологичные — одинаковые по форме, величине и генетической структуре хромосомы, в одинаковых локусах которых располагаются аллельные гены.

Эпикант — вертикальная кожная складка у внутреннего угла глаза.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Барашнев Ю. И., Бахарев В. А., Новиков П. В.* Диагностика и лечение врожденных и наследственных заболеваний у детей (путеводитель по клинической генетике). — М.: «Триада-Х», 2004. — 560 с.

3. *Ворсанова С. Г., Юров И. Ю., Соловьев И. В., Юров Ю. Б.* Молекулярная цитогенетика в диагностике хромосомных и генных болезней у детей // Рос. вестн. перинатол. и педиат. — 2006. — № 6. — С. 23 — 29.

3. *Гнетецкая В. А., Мальмберг О. Л., Панина О. Б., Лукаш Е. Н.* Цитогенетические исследования в пренатальной диагностике // Акушерство и гинекология. — 2003. — № 2. — С. 9 — 13.

4. *Доскин В. А.* Основные направления реабилитации детей с синдромом Дауна // Рос. пед. журн. — 2001. — № 3. — С. 35 — 37.

5. *Заяц Р. Г., Рачковская И. В.* Основы общей и медицинской генетики: Учеб. пособие. — Мн. : Выш. шк., 1998. — 255 с.

6. *Кулаков В. И., Исаков Ю. Ф., Кучеров Ю. И., Байбарина Е. Н.* Пренатальная диагностика и лечение врожденных пороков развития на современном этапе // Рос. вестн. перинатол. и педиат. — 2006. — № 6. — С. 63 — 65.

7. *Лазюк Г. И., Прибушеня О. В.* Профилактика врожденных пороков развития медико-генетической службой // Здоровоохранение. — 2002. — № 4. — С. 2 — 4.

8. *Новиков П. В.* Основные направления ранней диагностики и терапевтической коррекции наследственных заболеваний у детей // Рос. вестн. перинатол. и педиат. — 2006. — № 6. — С. 66 — 72.

9. *Пересада О. А., Севковская З. А.* Роль витаминно-минеральных препаратов в профилактике нарушений течения беременности и развития плода // Медицинские знания. — 2002. — № 5. — С. 17 — 20.

10. *Плоцкий А. Р., Егорова Т. Ю., Наумов А. В.* Содержание гомоцистеина у беременных и диагностика пороков развития плода // Здоровоохранение. — 2007. — № 11. — С. 76 — 79.

11. *Разводовский Ю. Е.* Алкогольный синдром плода // Медицинские новости. — 2004. — № 11. — С. 31 — 34.

12. *Савельева Г. М., Коноплянников А. Г., Курцер М. А.* Резус-сенсбилизация. Старые проблемы. Новые решения // Вопр. гинек., акуш. и перинатол. — 2005. — Т. 4, № 3. — С. 89 — 93.

СОДЕРЖАНИЕ

Актуальность проблемы	3
------------------------------------	----------

1. Общая часть

Роль наследственности и среды в патологии человека	4
Понятие о врожденных и наследственных болезнях	5
Общие признаки наследственно обусловленной патологии.....	6
Мутации как причина врожденных и наследственных болезней.....	8
Роль отдельных факторов в развитии врожденных и наследственных болезней у детей.....	11

2. Специальная часть

Хромосомные болезни	15
Генные болезни	19
Наследственные нарушения обмена аминокислот	20
Наследственные нарушения свертывания крови	22
Наследственные болезни эндокринной системы	23
Болезни, возникающие при несовместимости матери и плода по антигенам крови	23
Гемолитическая болезнь плода и новорожденного	24
Врожденные пороки развития.....	26
Профилактика врожденных и наследственных болезней	30
Первичная профилактика	32
Вторичная профилактика	36
Третичная профилактика	39
Реальности и перспективы лечения наследственных болезней	40

Приложение

Контрольно–обучающие вопросы	42
Словарь терминов, встречающихся в тексте	45
Литература	46

Учебное издание

Дюбкова Татьяна Петровна

ВРОЖДЕННЫЕ И НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ У ДЕТЕЙ
(причины, проявления, профилактика)

Учебно–методическое пособие