**Врожденные пороки**

Врожденные пороки, нарушения структуры, функций и биохимии организма, обусловленные родовыми или дородовыми причинами и приводящие к физическим либо психическим отклонениям, болезни или смерти. К дородовым причинам таких пороков относятся наследственные факторы и(или) воздействия окружающей среды на развитие зародыша. Причиной возникновения пороков во время родов могут быть травмы или инфекции. Очень низкий вес при рождении, который отражает либо недоношенность, либо недостаточность процессов развития плода и является основной причиной детской смертности и инвалидности, тоже рассматривается как врожденный порок.

Исторический аспект. Доисторическое искусство свидетельствует, что врожденные пороки были известны с самых древних времен. Их появление внушало страх и породило множество мифов. Клинописные таблички древнего Вавилона сообщают, что врожденные уродства считались предзнаменованиями государственной важности и расшифровывались как предупреждения разгневанных богов. Существовало широко распространенное поверье, что впечатления матери во время беременности воздействуют на формирование ребенка; думали, что расщепленная (т.н. «заячья») губа – результат испуга зайцем, а деформация ног возникает после встречи с калекой. Другие поверья бывали причиной страданий и смерти матери и ребенка, так как утверждали, например, что чудовищный потомок появляется в результате плотской связи с животным.

Одно из первых наблюдений, раскрывающих природу врожденных пороков, относится к 1651 и принадлежит английскому врачу Уильяму Гарвею. Он заметил, что некоторые из пороков – результат сохранения нормального для зародыша (или плода) признака, обычно исчезающего к моменту рождения. Тем не менее только в 19 в. пороки развития были тщательно изучены, а 20 в. ознаменовался развитием генетических исследований, и полученные знания заменили фантастические, часто пагубные суеверия прошлого; впервые возникли методы предупреждения и лечения некоторых из этих тяжелых нарушений.

**Причины врожденных пороков**

Наследственность. Некоторые врожденные пороки наследуются так же, как другие признаки. Наследственная информация передается от родителей детям с помощью генов, носителями которых являются хромосомы. В норме в каждой половой клетке (сперматозоиде или яйце) находится 23 хромосомы. При оплодотворении, т.е. слиянии сперматозоида и яйцеклетки, воссоздается нормальный генетический набор из 46 хромосом. 22 из 23 хромосом репродуктивной клетки – аутосомы, т.е. они не определяют пол, а одна – либо X-, либо Y-половая хромосома. Сперматозоид несет либо X-, либо Y-, яйцеклетка – только X-хромосому. Оплодотворение яйцеклетки сперматозоидом с Y-хромосомой дает потомка мужского пола, с X-хромосомой – женского.

Многие наследственные признаки и их нарушения соответствуют статистически предсказуемым типам наследования, называемым менделевскими – в честь их первооткрывателя Грегора Менделя. Менделевское наследование – наиболее понятный способ генетической передачи врожденных пороков. Последние могут передаваться либо по доминантному, либо по рецессивному типу наследования.

Генотип каждого из родителей несет два варианта (аллеля) гена, определяющего данный признак, а ребенок от каждого из родителей получает по одному аллелю. Проявление аномального признака как доминантного возникает тогда, когда ребенок наследует от одного из родителей дефектный ген, доминирующий над нормальным вариантом от другого родителя. Родитель с таким доминантным геном всегда имеет соответствующее нарушение (хотя, возможно, выраженное в слабой форме). У ребенка есть 50%-ная вероятность получить данное нарушение в зависимости от того, нормальный или дефектный ген будет ему передан больным родителем. Болезнь Геттингтона (прогрессирующее поражение центральной нервной системы) и ахондропластическая карликовость (отставание роста костей) – примеры доминантного типа наследования.

Наследование рецессивного признака приводит к выраженному нарушению у ребенка в том случае, когда оба родителя несут один и тот же дефектный ген (вместе с нормальным геном для данного признака), но клинического проявления заболевания у них нет. Каждый родившийся ребенок будет иметь 25%-ную вероятность не унаследовать дефектный ген ни от одного из родителей, 50%-ную вероятность быть его носителем (обладая только одним дефектным геном) и 25%-ную вероятность унаследовать его в «двойной дозе» (два дефектных гена), таким образом наследуя заболевание. Серповидноклеточная анемия, вызываемая дефектом в молекуле гемоглобина , – пример рецессивно наследуемой болезни. Другими примерами могут служить талассемия (еще одна форма анемии, встречающаяся в основном у лиц средиземноморского и азиатского происхождения), а также болезнь Тея – Сакса – нарушение обмена веществ, приводящее к смерти в раннем детском возрасте и проявляющееся в основном в семьях евреев, выходцев из Восточной Европы.

Расстройства, подобные рассмотренным выше, вызываются аутосомным геном (расположенным не на половых хромосомах), и потому их называют аутосомными заболеваниями. Другую группу составляют т.н. сцепленные с X-хромосомой, или сцепленные с полом, расстройства; они определяются дефектным геном, расположенным на X-хромосоме. Поскольку женщины в норме имеют две X-хромосомы, мать может быть носителем дефектного, сцепленного с X-хромосомой рецессивного гена и в то же время быть здоровой. У мужчин только одна X-хромосома, и из-за отсутствия второй X-хромосомы с ее компенсирующим эффектом у них почти всегда проявляется действие дефектного гена. У каждого ребенка существует 50%-ный шанс унаследовать дефектный ген от матери-носителя. Женщины, наследуя такой ген, становятся носителями, а у мужчин развивается заболевание. Больной отец не может передать сыновьям дефектный ген, так как они наследуют от него Y-хромосому, но все дочери, получившие его X-хромосому, будут носителями. Цветовая слепота и гемофилия (заболевание, при котором нарушено свертывание крови) представляют собой X-сцепленные рецессивные нарушения. При другом X-сцепленном заболевании, называемом синдромом ломкой X-хромосомы, наблюдается различная степень умственной отсталости. Мужчины поражаются им чаще и в более тяжелой форме.

Генетически обусловленные врожденные пороки возникают случайно в результате генных мутаций либо ошибок при репликации хромосом в процессе созревания яйцеклетки или сперматозоида. Прямым следствием мутаций являются молекулярные, качественные и количественные, изменения генного продукта. Изредка бывают полезные мутации, но большинство их вредно. Большое число случаев X-сцепленных и доминантных заболеваний возникает в результате новых мутаций. Два известных источника мутаций – ионизирующее излучение и ряд химических веществ. При развитии сперматозоида и яйцеклетки хромосомы должны очень точно дуплицироваться (удваиваться) и затем распределяться таким образом, чтобы каждая созревшая клетка получила только половину нормального набора хромосом. Однако по неясным причинам при расхождении хромосом иногда происходят ошибки, вследствие которых в зрелой половой клетке может либо недоставать хромосомы, либо оказываться лишняя. Кроме того, хромосомы могут неточно дуплицироваться или разрываться. Значительные хромосомные аномалии обычно приводят к множественным нарушениям, смертельным для эмбриона, плода или новорожденного, и в частности обнаруживаются примерно в 50% случаев выкидышей. Хромосомная аномалия лежит в основе одного из наиболее распространенных врожденных пороков, а именно синдрома Дауна, обусловленного наличием лишней 21-й хромосомы и проявляющегося умственной и физической отсталостью и рядом других признаков .

Вторая по частоте причина врожденной умственной отсталости – это хромосомная аномалия, известная как ломкая X-хромосома. Дефект в строении таких X-хромосом обнаруживается на конце длинного плеча, который приобретает вид стебелька с каплевидным утолщением; тонкий стебелек часто обламывается при подготовке к микроскопированию и потому называется нестабильным участком (сайтом), а сама хромосома – ломкой (фрагильной). Неизвестно, каким образом ломкая хромосома участвует в развитии патологических признаков, однако показано, что в нестабильном ее участке с повышенной частотой повторяется определенная последовательность оснований ДНК (цитозин-гуанин-гуанин). Значение подобных повторов неясно.

Синдром ломкой X-хромосомы наследуется как рецессивный признак, т.е. его эффект может быть блокирован или скрыт присутствием нормальной X-хромосомы. У мужчин, поскольку у них всего одна X-хромосома, синдром ломкой X-хромосомы проявляется полностью – умственной отсталостью, увеличенными яичками, торчащими ушами и выступающим вперед подбородком. У женщин, с их двумя X-хромосомами, присутствие одной ломкой не должно сказываться, но, что удивительно, примерно треть женщин-носителей дефектной хромосомы проявляет некоторую умственную отсталость. Но даже если у них нормальный интеллект, женщины-носители имеют 50%-ную вероятность передать дефектную хромосому каждому из своих детей.

Встречаются случаи, когда в клетках эмбриона имеется только одна X-хромосома и отсутствует Y-хромосома; в результате рождается ребенок женского пола с синдромом Тернера. В других случаях оплодотворенная яйцеклетка (зигота) содержит одну (или более) лишнюю X-хромосому наряду с Y-хромосомой; это приводит к рождению ребенка мужского пола с синдромом Клайнфельтера. Для таких хромосомных аномалий характерны половое недоразвитие, стерильность, нарушение процессов развития и роста, иногда умственная отсталость.

Изредка лишняя хромосома возникает не в сперматозоиде или яйцеклетке, а у эмбриона на ранней стадии его развития – как результат неправильного расхождения какой-то пары хромосом в процессе клеточного деления. Все клетки, происходящие от появившейся дефектной клетки, будут иметь лишнюю хромосому, и степень воздействия данного нарушения на индивида во многом зависит от того, сколь рано в ходе развития произошла ошибка. Такое отклонение от нормы, при котором клетки имеют разное количество хромосом, называют мозаицизмом. Мозаицизм выявляется у части женщин с синдромом Тернера, но очень редко встречается при синдроме Клайнфельтера.

Внешние воздействия. После того как в 1960-х годах было обнаружено, что лекарство талидомид явилось причиной тяжелых врожденных пороков, стало ясно: многие лекарства могут преодолевать плацентарный барьер и воздействовать на эмбрион или плод. Именно в ранний эмбриональный период формируется большинство структур организма (после восьмой недели эмбрион называют плодом). Хотя основные физические пороки возникают начиная со второй и до восьмой недели беременности, отдельные аномалии глаз, внутреннего уха и нервной системы могут проявиться и позже. До второй недели воздействие вредных веществ блокирует имплантацию эмбриона в маточную стенку либо столь сильно влияет на него, что развитие не может продолжаться .

Дети матерей, употреблявших в больших количествах алкоголь во время беременности, обнаруживают признаки умственных и физических дефектов, которые известны как алкогольный синдром плода. У женщин, курящих во время беременности, возникает повышенный риск выкидыша, рождения мертвого ребенка либо ребенка с низким весом, который имеет значительно более высокий шанс стать инвалидом или умереть, чем новорожденный с нормальным весом.

Самопроизвольные аборты, низкий вес при рождении и другие проблемы связаны и с недостаточным питанием матери. Несмотря на то что плод защищен от многих инфекций, некоторые из них могут вызвать серьезные дефекты в зависимости от стадии развития, во время которой имела место инфекция. Так, воздействие вируса краснухи на плод приводит к порокам сердца, слепоте, глухоте и другим нарушениям . Некоторые инфекции поражают плод до или во время родов, что бывает причиной врожденного заболевания или смерти. Среди них – цитомегаловирусная инфекция и токсоплазмоз (оба часто протекают легко и незаметно для матери), а также болезни, передаваемые половым путем, в частности гонорея, хламидиоз, генитальный герпес и сифилис.

Эмбрион или плод может пострадать от повышенного уровня ионизирующего излучения. Помимо обычного радиационного фона наиболее часто встречающийся источник облучения – рентгенодиагностика. Считается, что современные методы диагностики не опасны для эмбриона и плода. Тем не менее, когда это возможно, необходимо закрывать тазовую область у женщин репродуктивного возраста при рентгеноскопии и, если нет чрезвычайных показаний, назначать рентгенологическое исследование через неделю или десять дней после менструации, так как в этот период беременность маловероятна. Высказывались сомнения по поводу безопасности неионизирующего излучения микроволновых печей, дисплеев компьютеров и диагностического ультразвукового исследования. На настоящий момент эти опасения не подтвердились ни с теоретической точки зрения, ни статистическими свидетельствами.

Многофакторные причины. Большинство врожденных пороков нельзя объяснить какой-либо одной генетической причиной или одним фактором окружающей среды. Предполагается, что они представляют собой результат или взаимодействия многих генов (полигенная причинность), или совместного действия генов и факторов окружающей среды (полифакторная причинность).

**Лечение**

Очень немногие врожденные пороки поддаются полному излечению, но в результате терапии развитие большинства из них может быть замедлено или остановлено, а возникший дефект иногда даже частично исправлен. Такие структурные пороки, как «заячья» губа и расщепленное нёбо («волчья пасть»), косолапость, различные пороки сердца и пищеварительного тракта исправляют хирургическим путем. В настоящее время возможна и пересадка различных органов, включая почки, печень, роговицу и – при лечении иммунной недостаточности – костный мозг. Разрабатываются более эффективные методы протезирования при неполноценных или отсутствующих конечностях. Реабилитационные и специальные образовательные методы могут компенсировать многие умственные и физические аномалии и недостатки органов чувств. Некоторые врожденные нарушения обмена веществ можно лечить диетой или лекарствами.

Дети с врожденным гипотиреозом развиваются нормально, если им вовремя начать введение гормона щитовидной железы. Специальная диета может спасти большинство детей с таким тяжелым пороком обмена веществ, как фенилкетонурия, от разрушительных поражений мозга . При наследственном рахите с успехом применяют витамин D и фосфатные добавки. Заболевания, возникающие из-за избыточного накопления жидкости, в частности гидроцефалия и блокада мочевого тракта, поддаются хирургическому лечению, проводимому в отдельных случаях еще до рождения.

Достигнуты успехи в лечении во внутриутробном периоде и нехирургическими методами. Нарушения в работе сердца корректируют с помощью лекарств, которые получает мать, а при нарушениях обмена веществ, связанных с витаминной недостаточностью, матери назначают большие дозы нужного витамина. В настоящее время созданы вакцины для предупреждения врожденных пороков вследствие краснухи и резус-несовместимости, возникающей, когда антитела резус-отрицательной матери разрушают красные кровяные клетки ее резус-положительного плода .

**Выявление и диагноз**

С помощью биохимических методов выявляют целый ряд генетических заболеваний новорожденных. Некоторые из них, включая гипотиреоз, фенилкетонурию и галактоземию (нарушение углеводного обмена), могут быть определены путем анализа крови, взятой из пятки новорожденного. Предпринятое вовремя медикаментозное лечение или специальная диета обеспечивает больным детям нормальное развитие.

Для супружеских пар, предполагающих, что у ребенка может оказаться генетическое заболевание, существуют служба медико-генетического консультирования. Обычно супружеские пары хотят получить консультацию потому, что у них уже есть ребенок с врожденным пороком либо их семейный анамнез или принадлежность к определенной этнической группе предполагает риск рождения ребенка с определенным заболеванием. Однако наибольший риск связан с возрастом матери – чем она старше, тем больше вероятность, что у ребенка будут хромосомные нарушения типа синдрома Дауна. Многие врожденные пороки в настоящее время могут быть безопасно и точно диагностированы во внутриутробном периоде .

Ультразвуковое изображение плода дает представление о нарушениях развития и структурных дефектах, а также обеспечивает важную информацию о ходе беременности и предстоящих родах, в том числе о сроке беременности, наличии более чем одного плода, положении плаценты, возможной сердечной недостаточности у плода и положении его в матке. Амниоцентез, т.е. прокол плодного пузыря и получение образца околоплодных вод (жидкости, окружающей плод) для анализа, позволяет выявить хромосомные аномалии, некоторые пороки развития и ок. 100 нарушений обмена веществ. Эндоскопия плода, осуществляемая путем введения в матку волоконно-оптического эндоскопа, представляет собой более трудное и рискованное вмешательство. Оно дает возможность осмотреть плод и взять образцы крови и тканей для диагностического исследования. Эта процедура используется также для переливания крови при резус-несовместимости.

Более 95% женщин, проходящих дородовые тесты, могут быть уверены, что у плода нет предполагаемого заболевания. Сообщаемая родителям информация резко снижает число абортов. В то же время сведения о наличии у плода определенных нарушений позволяют врачам ко времени родов подготовиться к мероприятиям, необходимым для спасения жизни новорожденного и уменьшения вредных последствий его порока, а также предуведомить родителей о дополнительных мерах, которые нужны для сохранения здоровья ребенка.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| ЧАСТОТА НЕКОТОРЫХ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ | | | |
| Заболевание | Частота при рождении | Тип наследования1 | |
| Наследственные заболевания |  |  | |
| Ахондропластическая карликовость | 1/10 000 | АД | |
| Муковисцидоз | 1/2000, США, белые | АР | |
| Галактоземия | 1/30 000–1/40 000 | АР | |
| Гемофилия А | 1/2500, мужчины | XР | |
| Семейная гиперхолестеринемия | 1/500 | АД | |
| Серповидноклеточная анемия | 1/625, афроамериканцы | АР | |
| Болезнь Тея – Сакса | 1/3600, евреи (ашкеназы) | АР | |
| Нейрофиброматоз | 1/3000 | АД | |
| Хромосомные аномалии |  |  | |
| Синдром Клайнфельтера | 1/500, мужчины |  | |
| Синдром Тернера | 1/10 000, женщины |  | |
| Синдром Дауна | 1/800 |  | |
| Врожденные недоразвития |  |  | |
| «Волчья пасть» | 1/2000 |  | |
| «Заячья» губа | 1/1150 |  | |
| Косолапость2 | 1/400 |  | |
| Врожденный вывих бедра2 | 1/400 |  | |
| Недоразвитие конечностей | 1/2500 |  | |
| Расщелина позвоночника3 | 1/2000 | |  |
| Пороки сердца | 1/200 | |  |
| 1 АД – аутосомно-доминантное; АР – аутосомно-рецессивное; XР – X-сцеп-ленное рецессивное.  2 Без пороков нервной системы.  3 Без анэнцефалии, т.е. отсутствия всего или большей части мозга. Расщелина позвоночника пред-ставляет собой его неполное срастание. | | | |