Федеральное агентство по здравоохранению и социальному развитию

ГОУ ВПО "Ростовский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию"

КУРСОВАЯ РАБОТА

"Врожденные болезни. Фенокопирование и ее причины"

Ростов-на-Дону

2009

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ

1. ВРОЖДЕННЫЕ БОЛЕЗНИ

2. РОЛЬ НАСЛЕДСТВЕННОСТИ И КОНСТИТУЦИИ В ПАТОЛОГИИ

3. ФЕНОКОПИИ И МЕХАНИЗМЫ ИХ ВОЗНИКНОВЕНИЯ

4. АНТЕНАТАЛЬНАЯ ПАТОЛОГИЯ

5. НАРУШЕНИЕ ЭМБРИОНАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ

6. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ СОМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У БЕРЕМЕННЫХ

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

# ВВЕДЕНИЕ

Существует такая поговорка: "Все мы стоим на плечах наших предков". Это утверждение верно не только в отношении культурного уровня, семейных традиций и воспитания. Малыши несут в себе генетическую информацию всех предыдущих поколений и, к сожалению, не всегда полезную. Поэтому будущим родителям необходимо знать все о наследственных болезнях.

Наследственными называют те болезни, единственной причиной которых явилась "поломка", т.е. мутация гена. Наследственная предрасположенность может проявиться и с возрастом: для того чтобы дефектный ген "ожил", определенное сочетание внешних факторов должно его к этому подтолкнуть.

Врожденные болезни вызываются различными вредными факторами, которые действуют на будущую маму во время беременности. Хромосомные болезни происходят от нарушения структуры множества генов и хромосом.

Мультифакторные заболевания (болезни, имеющие несколько причин) проявляются, если на малышей с определенным типом иммунной системы (прежде всего аномальным) действуют вирусы, бактерии, простейшие, токсические и лекарственные средства.

Как правило, наследственные болезни проявляют себя лишь пороками развития разных органов и задержкой развития. Хромосомные дефекты - это куда более серьезная проблема, ведь они вызывают грубые интеллектуальные дефекты, такие, как, например, синдром Дауна.

Многие наследственные болезни дебютируют в детском возрасте, хотя на практике могут быть обнаружены многие годы спустя. Они весьма разнообразны, точнее, у каждого заболевания есть своя генетическая основа.

Болезни передаются непосредственно от родителей к детям, но в этом случае плод погибает еще до рождения. Чаще наследование происходит иначе: болеют только дети, получившие дефектный ген от обоих родителей. Ели ребенку от родителей достаются разные гены - один здоровый, другой - больной, то болезнь никак не будет проявлять себя. Вероятность рождения больного ребенка у родителей, которые имеют и здоровый и больной ген, составляет 25%.

По статистике 2,4% новорожденных имеют наследственные нарушения. Не допустить рождения детей с хромосомными болезнями можно, если вовремя их родить. Например, риск появления ребенка с синдромом Дауна для женщины увеличивается с 35 лет и достигает 1% уже к 39 годам.

Цель данной работы заключается в исследовании врожденных болезней, фенокопирования и причины возникновения.

В соответствии с указанной целью поставлены следующие задачи:

* изучить общую характеристику врожденных болезней;
* изучить роль наследственности и конституции в патологии, а также формы антенатальной патологии;
* изучить наследственное предрасположение к болезням и методы лечения;
* изучить фенокопирование и причины ее возникновения;
* изучить лекарственную терапию соматических заболеваний у беременных;
* проанализировать актуальность исследуемой темы, а также методы предотвращения врожденных болезней.

Для достижения поставленной цели и решения поставленных задач в данной работе была использована научная и учебная литература, а также информационные ресурсы сети Интернет.

# 1. ВРОЖДЕННЫЕ БОЛЕЗНИ

Врождённые болезни – это группа заболеваний и патологических состоянии, возникновение которых связано с нарушением процессов развития организма на различных этапах его формирования в антенатальном периоде. Врожденные болезни разделяют на две группы:

1. Наследственные болезни.

Это болезни, передающиеся потомству, обусловленные изменением наследственной информации - генными, хромосомными и геномными мутациями. Термины "наследственные болезни" и "врожденные болезни" не являются синонимами. Врожденными называют болезни, которые выявляются с рождения; они могут быть связаны как с наследственными, так и с экзогенными факторами. Например, пороки развития могут возникать не только при генетических нарушениях, но и в результате действия на зародыш информационных факторов, ионизирующего излучения, хим. соединений, лекарственных средств. Наследственные болезни не всегда бывают врожденными, поскольку многие из них проявляются не сразу после рождения, а спустя несколько лет, иногда десятилетий (например, хорея Гентингтона развивается в возрасте старше 40 лет).

Известно ок. 3 тыс. наследственных болезней и синдромов, определяющих довольно значительный "генетический груз" человечества. Наследственные болезни подразделяют на три основные группы:

моногенные, обусловленные дефектом одного гена;

полигенные (мультифакторные), связанные с нарушением взаимодействия нескольких генов и факторов окружающей среды;

хромосомные, возникающие вследствие изменения количества или структуры хромосом.

Моногенные болезни чаще всего обусловлены мутацией структурных генов; этиол, роль мутаций генов-регуляторов при некоторых болезнях доказана лишь косвенно. По типу наследования моногенные болезни делят на: аутосомно-доминантные, аутосомно-рецессивные и сцепленные с полом. При аутосомно-доминантном типе наследования действие мутантного гена проявляется практически всегда. Вероятность развития болезни в потомстве составляет 50%. Больные мальчики и девочки рождаются с одинаковой частотой. Один из родителей больного ребенка обязательно болен. По аутосомно-доминантному типу наследуются главным образом болезни, в основе которых лежит нарушение синтеза структурных белков или белков, выполняющих специфические функции (например, гемоглобина). К ним относят некоторые наследственные заболевания почек, Марфана синдром, гемохроматоз, некоторые виды желтухи, нейрофиброматоз, миоплегию семейную, талассемию и др.

При аутосомно-рецессивном типе наследования мутантный ген проявляется только в гомозиготном состоянии, когда один рецессивный ген ребенок получает от отца, а второй - от матери. Вероятность рождения больного ребенка составляет 25%. Больные мальчики и девочки рождаются с одинаковой частотой. Родители больных детей могут быть внешне здоровы, но являются гетерозиготными носителями мутантного гена. Аутосомно-рецессивный тип наследования наиболее характерен для болезней обмена, при которых нарушена функция одного или нескольких ферментов.

Рецессивное наследование, сцепленное с Х-хромосомой, заключается в том, что действие мутантного гена проявляется только при XY-наборе половых хромосом, т.е. у мальчиков (девочки имеют половой набор XX). Родители больного ребенка могут быть здоровы, но если мать является носительницей мутантного гена, вероятность рождения больного мальчика составляет 50%; девочки в этом случае рождаются здоровыми, но половина из них является носительницами мутантного гена (так наз. кондукторы). Часто болезнь обнаруживается у сыновей сестер больного или его двоюродных братьев по материнской линии. Больной отец не передает болезнь сыновьям, дочери же могут болеть только в случае, если и мать является носительницей мутантного гена. Этот тип наследования характерен для прогрессирующей мышечной дистрофии типа Дюшенна, гемофилии А и В, болезни Гунтера и др.

Доминантное наследование, сцепленное с Х-хромосомой, заключается в том, что действие доминантного мутантного гена проявляется в любом наборе половых хромосом (XX, XY, ХО и др.), т. е. независимо от пола. Более тяжело заболевание протекает у мальчиков. Один из родителей больного ребенка обязательно болен. Среди детей больного мужчины все сыновья здоровы, а дочери больны. Больные женщины передают измененный ген половине сыновей и дочерей. Данный тип наследования прослеживается при рахитоподобном заболевании - фосфат-диабете.

По фенотипическому проявлению моногенные наследственные болезни делят на болезни обмена веществ, обусловленные отсутствием или снижением активности одного или нескольких ферментов; болезни, связанные с нарушением синтеза структурных белков; иммунопатологию; болезни, обусловленные нарушением синтеза транспортных белков; патологию свертывающей системы крови, переноса веществ через клеточные мембраны, синтеза гормонов, репарации ДНК. Наиболее обширную и изученную группу моногенных наследственных болезней составляют болезни обмена веществ (энзимопатии). Первичный дефект фермента расшифрован примерно при 150 энзимопатиях. Нарушение синтеза структурных белков (белков, выполняющих пластические функции) - вероятная причина таких заболеваний, как остеодисплазия и остеогенез несовершенный. Есть данные об определенной роли этих нарушений в патогенезе наследственных нефритоподобных заболеваний - синдрома Альпорта (характеризуется гематурией, тугоухостью) и семейной гематурии. Генная мутация может привести к патологии иммунной системы; наиболее тяжело протекает агаммаглобулинемия, особенно в сочетании с аплазией вилочковой железы. Нарушение синтеза гемоглобина - транспортного белка крови, обусловленное генной мутацией, лежит в основе развития серповидно-клеточной анемии. Известен ряд мутаций генов, контролирующих синтез факторов свертывания крови. Генетически детерминированные нарушения синтеза VIII, IX или XI факторов свертывания крови приводят соответственно к развитию гемофилии А, В или С. Примером заболевания, вызванного наследственным дефектом переноса веществ через клеточные мембраны, может служить цистинурия, обусловленная нарушением мембранного транспорта цистина и диаминокарбоновых кислот (аргинина, лизина и орнитина) в почках и кишечнике. Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу и проявляется повышением экскреции цистина с мочой, развитием нефролитиаза и интерстициального нефрита. К заболеваниям, связанным с генетическим дефектом синтеза гормонов, относят наследственный гипотиреоз, обусловленный нарушением синтеза тиреоидных гормонов. В стадии изучения находятся заболевания, в основе которых лежит недостаточность механизмов репарации ДНК (восстановления ее измененной молекулы). Нарушение репарации ДНК установлено при ксеродерме пигментной, анемии Фанокопии, системной красной волчанке и некоторых других болезнях[[1]](#footnote-1).

2. Ненаследственные болезни.

Врожденные болезни ненаследственной этиологии связаны с влиянием неблагоприятных факторов внутренней и окружающей среды - физических (ионизирующее излучение), химических, биологических (различные инф. болезни, вызванные вирусами, бактериями, простейшими), действующих на протяжении беременности. Наиболее выраженно сказывается их влияние в особые периоды, к-рые получили название критических. К ним относят период имплантации (7-12-й день беременности), период образования зачатков органов (3-6-я неделя), формирование плаценты (3-й месяц беременности). При действии повреждающих факторов легко нарушаются характер и направленность обмена веществ, типичных для данного критического периода развития. В зависимости от срока возникновения выделяют гаметопатии, бластопатии, эмбриопатии, ранние и поздние фетопатии. Гаметопатии, бластопатии, эмбриопатии и ранние фетопатии проявляются у новорожденных в виде пороков развития различных органов и систем. Поздние фетопатии сходны с воспалительной реакцией зрелой ткани на действие повреждающего агента (напр., возбудителя инфекции) и проявляются у новорожденного в виде энцефалита, менингита, фетального гепатита и др. Наиболее тяжело протекают эмбриопатии, вызванные вирусами краснухи, герпеса, гепатита В, простейшими (токсоплазмы, листерии). химическими веществами, включая некоторые лекарственные препараты. Значительным повреждающим действием на плод обладают алкоголь (алкогольный синдром плода), никотин (табачный синдром плода) и наркотики (наркотический синдром плода).

Предупреждение рождения ребенка с врожденными болезнями включает устранение действия неблагоприятных факторов, которые могут их вызвать, проведение медико-генетического консультирования. Необходимо более полное обследование всех новорожденных с целью раннего выявления и коррекции нарушений[[2]](#footnote-2).

# 2. РОЛЬ НАСЛЕДСТВЕННОСТИ И КОНСТИТУЦИИ В ПАТОЛОГИИ

По мере того как человечество постепенно освобождается от инфекционных болезней, структура заболеваемости населения меняется и на первый план выступают болезни, в которых наследственный фактор играет ведущую роль.

Наследственный, или генетический, аппарат, как известно, представляет собой набор хромосом, состоящий из множества генов, который после оплодотворения полностью переходит потомству.

Главные функции наследственного аппарата заключаются в хранении наследственной информации; управлении биосинтезом белков; передаче наследственной информации в процессе размножения; восстановлении функции генов при их повреждении.

Функция генов регулируется клеточной средой, в том числе генетическими факторами этой же клетки, химическими факторами из других клеток, а также факторами внешней среды.

Наследственный аппарат характеризуется двумя противоположными свойствами — устойчивостью и изменчивостью. Первое свойство определяет постоянство видов, второе — способность их к развитию, эволюцию.

Стойкое скачкообразное изменение в наследственном аппарате клетки, не связанное с обычной рекомбинацией генетического материала, называется мутацией.

Виды. Различают генную и хромосомную мутацию. Генная мутация обусловлена изменением химического строения гена.

В настоящее время описано около 300 хромосомных синдромов. Некоторые из них изучены довольно подробно.

Синдром Дауна. Изучение кариотипа показало наличие трисомии по 21-й хромосоме. Общее число хромосом 47. Но может быть и 46, что означает, что лишняя 21-я хромосома слилась с одной из крупных, например 15-й. При этом наблюдаются умственная отсталость; характерная внешность — низкий рост, короткопалые руки и ноги, монголоидный разрез глаз, задержка физического развития; аномалии внутренних органов, особенно сердца. Синдром Дауна встречается относительно часто — один случай на 500—600 родов. Женщины с болезнью Дауна иногда имеют детей. Поскольку это доминантный признак, 50 % детей, родившихся от таких матерей, здоровы, а 50 % болеют той же болезнью.

Синдром Клайнфелыпера. Заболевание встречается у мужчин, частота его составляет 1 : 1000. Общее количество хромосом 47 (кариотип XXY, но встречаются 48,XXXY, 49.XXXXY). Наружные половые органы'сформированы по мужскому типу. Характерны высокий рост, астеническое телосложение, длинные ноги, снижение сперматогенеза. Как и для других хромосомных болезней, свойственна умственная отсталость. В соматических клетках обнаруживается половой хроматин (тельца Барра) в количестве, равном числу Х-хромосом минус 1.

Синдром Шерешевского — Тернера. Синдром развивается тогда, когда в женском организме вместо двух половых хромосом (XX) чаще всего имеется одна Х-хромосома. Общее количество хромосом 45 (кариотип 45, ХО). Наружные половые органы сформированы по женскому типу. Характерны низкий рост, широкая щитоподобная грудная клетка, недостаточное физическое и половое развитие. Внутренние половые органы недоразвиты, яичники представлены фиброзными тяжами. В клетках слизистой оболочки рта отсутствует половой хроматин, что помогает поставить диагноз.

Трисомия по Х-хромосоме (кариотип XXX). В неделящихся клетках видны два тельца Барра. У больных женщин наблюдается недоразвитие яичников, но менструальный цикл не всегда нарушен, бесплодие не наблюдается.

Носители хромосомного набора типа УО гибнут на ранних стадиях внутриутробного развития.

Изучение хромосомных аномалий приводит к заключению, что дефицит аутосом, по-видимому, более опасен, чем их избыток, так как случаи моносомии по какой-нибудь аутосоме пока не описаны. Не описаны трисомии по самым крупным аутосомам. Возможно, такая пере¬дозировка наследственной информации тоже смертельна. Наблюдались все же случаи трисомии по 13—15-м парам хромосом. При этом отмечались дефекты, со стороны глаз и сердца.

Часть хромосомных болезней обусловлена структурными аномалиями хромосом. Они встречаются реже и обычно приводят к более тяжелым по сравнению с количественными изменениями хромосом последствиям. Из-за наличия различных дефектов развития больные рано погибают. Более 40 % спонтанных абортов и около 6 % мертворождений обусловлены хромосомными аномалиями.

Генопит обладает пластичностью. Благодаря этому свойству организм изменяется в зависимости от меняющихся условий внешней среды. Степень этой зависимости различна. В одних случаях развитие болезни определяется наследственными факторами, а в других — факторами внешней среды. Между этими крайними состояниями находятся такие болезни, развитие которых детерминируется как генетическими, так и экзогенными факторами. В таких случаях говорят не о наследственных болезнях, а о наследственном предрасположении.

Изменяя условия внешней среды, можно в значительной степени влиять на проявление болезней, которые называются мультифакториальными. К ним относятся гипертоническая болезнь, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, ишемическая болезнь сердца, шизофрения и эпилепсия, сахарный диабет, по некоторым данным рак. Значение факторов внешней среды в развитии этих заболеваний общеизвестно. Однако исследование однояйцовых близнецов со всей очевидностью указывает на роль генетических факторов.

Нередко один и тот же внешний фактор вызывает разные болезни в зависимости от наследственного предрасположения. Так, например, психическое перенапряжение и отрицательные эмоции у одних людей способствуют развитию гипертонической болезни, у других — нервных и психических заболеваний, у третьих — сахарного диабета.

Примером патологического наследственного предрасположения являются патологические процессы, изучаемые иммуногенетикой. Может наследоваться дефект выработки, одного или нескольких иммуноглобулинов, недостаточность фагоцитарной активности лейкоцитов, дефицит В-, или Т-лимфоцитов, а клинически эти дефекты проявляются пестрой картиной предрасположения к инфекционным заболеваниям, снижением иммунологической реактивности, аутоаллергией.

Основу наследственного предрасположения нередко составляет гетерозиготное носительство. Известно, что рецессивный патологический ген проявляет себя болезнью в гомозиготном состоянии, а в гетерозиготном носитель обычно не болен. Но путем нагрузки на соответствующее звено метаболизма можно выявить его несостоятельность. В последнее время диагностируется около 200 патологических гетерозиготных состояний. В неблагоприятных условиях жизни дефект может проявить себя болезнью. Например, сахарный диабет юношей обусловлен рецессивным геном в гомозиготном состоянии. Гетерозиготы здоровы. Но при большой нагрузке на панкреатические островки этот ген может проявиться у гетерозигот в виде диабета лиц пожилого возраста. Повышенную чувствительность к лекарственным препаратам, в основе которой лежат обычно ферментопатии, можно также трактовать как наследственное предрасположение. Отсутствие контакта с лекарственным препаратом предотвращает развитие лекарственной аллергии.

# 3. ФЕНОКОПИИ И МЕХАНИЗМЫ ИХ ВОЗНИКНОВЕНИЯ

Фенокопии — изменения фенотипа, похожие на мутации под влиянием неблагоприятных факторов среды. В медицине фенокопии — ненаследственные болезни. Наиболее частая причина фенокопий — действие на беременных тератогенов различной природы, нарушающих эмбриональное развитие плода (генотип его при этом не затрагивается), т.е. действие определённых условий среды, копирующих проявление какого-либо известного наследственного изменения – мутации – у этого организма.

В данном случае неспецифические, т.е. немутагенные, агенты внешней среды в ходе индивидуального развития особи нарушают нормальное протекание этого процесса без изменения генотипа. Таким образом, сегодня под термином "генотип" подразумевают не механический набор независимо действующих генов, а единую, взаимодействующую на разных уровнях систему генетических элементов, которая, функционируя в конкретных условиях внешней среды, и формирует фенотип.

Фенокопии - изменения признаков организма под влиянием факторов внешней среды в период эмбрионального развития, по основным проявлениям, сходные с наследственной патологией.

Причинами фенокопий являются:

1. Кислородное голодание плода.

2. Болезнь матери при беременности.

3. Психическая травма у беременной.

4. Эндокринные заболевания у беременной

5. Питание беременной (недостатки С, В, Р, РР вит., Со, Са, Fe).

6. Лекарственные препараты при беременности (антибиотики, сульфаниламиды).

К генетическим механизмам подавления действия аллелей можно отнести эпистаз. Это такой тип взаимодействия разных генов, при котором аллели одного гена подавляют (эпистатируют) действие другого. Эпистаз может быть доминантным, т. е. эпистатируют доминантные аллели, и рецессивный, когда эпистатируют рецессивные аллели. При длительном скрещивании расщепление у гибридов второго поколения изменяется с менделевского 3:3:3:1 при доминантном зпистазе на 12:3:1, или на 9:3:4 при рецесивном. Понимание механизма эпистаза кроется в биохимических процессах: при многоэтапном процессе биосинтеза продукта, участвующего в формировании анализируемого признака, ген, включающийся в работу раньше, может эпистатировать более "поздний" ген.

Помимо описанных генетических взаимодействий существуют и многие другие. Например, полимерия, когда степень развития данного признака обусловлена влиянием ряда проявляющих сходное действие генов (полигены).

Это явление было открыто еще в 1909 г. Г. Никольсоном-Эле. По типу полимерии у животных наследуются скорости биохимических реакций, скорость роста, масса тела и многое другое. Различают полимерию некумулятивную, в этом случае для полного проявления признака достаточно наличия доминантного аллеля одного из полигенов, и кумулятивную, когда степень выраженности признака зависит от количества доминантных аллелей полимерных генов.

Необходимо отметить и способность генетического материала к внезапным изменениям, естественным или вызванным искусственным способом, что приводит и к изменению соответствующих признаков. Такие изменения называются мутациями; они могут происходить как на уровне отдельной пары нуклеотидов ДНК, так и на хромосомном уровне. В соответствии с этим изменения признаков варьируют от очень слабых, внешне практически не выявляемых, до крайне резких, приводящих к сильным изменениям организма, вплоть до уродства и гибели (летальные мутации.

#### 4. АНТЕНАТАЛЬНАЯ ПАТОЛОГИЯ

Антенатальная патология – нарушение нормального внутриутробного развития организма, возникающее с момента образования оплодотворенной яйцеклетки (зиготы) до начала родов в результате воздействия вредных факторов внешней (по отношению к зародышу и плоду) среды; к антенатальной относят также патологию половых клеток.

Среди многообразия воздействий, оказывающих вредное влияние на зародыш или плод, выделяют физические, химические и биологические. В первую группу входят механические и температурные факторы, ионизирующее излучение; во вторую - действие некоторых лекарственных препаратов, интоксикации химическими веществами (острые и хронические), кислородная недостаточность (напр., при декомпенсированном пороке сердца у беременной, нарушении маточно-плацентарного кровообращения); в третью - инфекции (бактериальные, вирусные, протозойные), нарушения питания (гиповитаминозы, белковый дисбаланс и др.), гормональная недостаточность (сахарный диабет, гипотиреоз и др.), неблагоприятные нервно-психические воздействия, наследственность.

Далеко не всегда влияние какого-либо вредного фактора вызывает повреждение плода. Заболевание беременной (напр., инфекционное) в одних случаях может привести к гибели зародыша или плода, в других - пройти для них бесследно. Это обусловлено большой ролью, которую играют факторы, способствующие или препятствующие реализации потенциальных возможностей различного рода патогенных воздействий. В связи с этим необходимо учитывать климатические и бытовые условия, возраст женщины (старая или юная первородящая, т.е. соответственно лица старше 30 или моложе 18 лет), ее конституцию, состояние высшей нервной деятельности, а главное - срок беременности. Отклонение нормального внутриутробного развития организма определяется в первую очередь не характером повреждающего фактора, а его воздействием на ту или иную стадию этого процесса, в котором выделяют прогенез (гаметогенез) и киематогенез, состоящий из трех последовательных стадий - бластогенеза, эмбриогенеза и фетогенеза.

Патология прогенеза (гаметопатии) включает все изменения, происходящие во время закладки, формирования и созревания половых клеток, вплоть до их слияния в процессе оплодотворения. Основой патологии гамет являются мутации - качественные и количественные изменения генетического материала, возникающие спорадически или в результате наследования. Гаметопатии. обусловленные мутацией, могут быть причиной бесплодия, спонтанного аборта, врожденных пороков развития и наследственных болезней.

Патология бластогенеза (бластопатии) возникает с момента оплодотворения яйцеклетки до 15-го дня развития плодного яйца (стадии предимплантации и имплантации бластоцисты в децидуальную оболочку матки, происходящей в среднем на 7-8-й день после оплодотворения). Воздействие патогенных факторов в этот первый, критический для зародыша период развития может привести к аплазии или ранней гибели и последующей резорбции эмбриобласта (пустые зародышевые мешки), гипоплазии и аплазии внезародышевых органов (амниона, амниотической ножки, желточного мешка), нарушению ориентации эмбриобласта в бластоцисте, двойниковым порокам развития. К бластопатиям относят также внематочную беременность, имплантацию бластоцисты у внутреннего зева и в роге матки, нарушение глубины имплантации. Большая часть зародышей, поврежденных на этой стадии внутриутробного развития, выводится из организма в результате спонтанного аборта.

После завершения имплантации, начиная с 16-х суток и включая 10-ю неделю после оплодотворения, внутриутробное развитие вступает в очень ответственный период органогенеза и плацентации (образование амниона и хориона). Наиболее чувствительной фазой развития являются первые 3-8 нед. эмбриогенеза (второй критический период), когда в первую очередь поражаются те органы и системы, которые находятся в это время в процессе активной дифференцировки и повышенного обмена веществ. К основным видам эмбриопатий относятся врожденные пороки развития. Действие повреждающих факторов в период плацентации нарушает развитие аллантоиса и связанную с этим процессом васкуляризацию хориона, что тоже имеет исключительное значение для последующих этапов внутриутробного развития. Недостаточная васкуляризация хориона лежит в основе так наз. первичной плацентарной недостаточности, результатом которой является врожденная гипотрофия плода.

Патология плодного периода (фетопатии) возникает с 11-й недели после оплодотворения и до рождения ребенка. В этот период, подразделяемый на ранний (до 28-й недели беременности) и поздний (от 28-й недели беременности до родов), происходит дальнейшая дифференцировка тканей и созревание органов плода, а также заканчивается (к 12-й неделе беременности) формирование плаценты. При выраженной фетоплацентарной недостаточности. характеризующейся снижением продукции половых гормонов, беременность может закончиться внутриутробной смертью плода. Ранние фетопатии проявляются преимущественно в виде врожденных пороков развития. Поздние фетопатии имеют большое сходство с определенными нозологическими формами болезней, что облегчает распознавание их этиологии.

Во второй половине беременности, особенно в ее конце, чувствительность плода к повреждающим факторам снижается, что обусловлено созреванием и становлением его органов и систем и формированием адаптационно-защитных механизмов. В условиях патологии резервных возможностей этих механизмов оказывается недостаточно, вследствие чего возникает патологическое состояние, наиболее часто проявляющееся симптомами внутриутробной гипоксии.

Существуют различные методы выявления антенатальной патологии - прямые и косвенные. С помощью прямых методов изучают непосредственно плод. К ним относятся рентгенография скелета и мягких тканей (амниография и фетография); ультразвуковое и радиоизотопное исследования; фонокардиография и электрокардиография, наружная реогистерография; амниоскопия и фетоскопия; биопсия амниона, плаценты (например, для обнаружения изменений, свойственных инф. процессу); амниоцентез. позволяющий проводить цитологические, биохимические и другие исследования околоплодной жидкости. Косвенные методы включают исследования крови и мочи беременной (например, содержание и экскреция эстриола, хорионического гонадотропного гормона) и др. При выборе того или иного метода специального исследования руководствуются клиническими данными и учитывают форму патологии беременности или заболевания, на фоне которого беременность протекает. В связи с возможными осложнениями при некоторых исследованиях использование их должно быть максимально оправданным. Диагностическая ценность любого метода значительно повышается, если он применяется в динамике. В настоящее время все большее значение приобретают способы функциональной диагностики нарушений взаимосвязи в системе мать - плод. При этом исследуют реакции плода на дозированные воздействия, которым подвергается беременная.

Профилактика антенатальной патологии заключается в диспансеризации всех беременных, главным принципом которой является индивидуальное их обслуживание, включающее наблюдение за состоянием здоровья женщины, течением беременности и т.д.[[3]](#footnote-3).

# 5. НАРУШЕНИЕ ЭМБРИОНАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ

В определенные периоды внутриутробного развития плод особенно чувствителен к различным повреждающим воздействиям, в том числе мутагенным. Химические вещества, в частности лекарственные, а также вирусы, радиация, действуя прямо или через организм матери, могут вызывать у плода все виды мутаций, о которых говорилось выше. В результате родившийся ребенок может иметь различные пороки развития. Связь между организмом матери и плода очень тесная.

В некоторых случаях внутриутробное повреждение плода не связано с его хромосомным аппаратом. Причинами нарушения нормального развития плода могут быть травма, интоксикация, влияние вредных привычек матери — курение и алкоголизм, инфекция, неправильное расположение плода в матке и, наконец, травма во время родов. Таким образом, среди врожденных болезней, т.е. таких, которые обнаруживаются сразу после рождения, следует различать наследственную патологию и патологию, не имеющую наследственного генеза. Это имеет большое значение для прогноза потомства как у родителей больного ребенка, так и у него самого, когда он станет взрослым.

Выявление роли наследственности в происхождении заболевания имеет большое значение для выбора метода лечения данного больного, для прогноза потомства у него и у его родителей.

Например, у человека с брахидактилией (доминантный признак) вероятность появления этого дефекта у детей равна 50%. У гомозиготного обладателя этого гена все дети будут рождаться с этим же уродством. У женщины, носительницы гена гемофилии, в браке со здоровым мужчиной в среднем половина сыновей будет больна гемофилией, а все дочери будут здоровы (половина из них будет носительницами патологического гена). При выяснении таких обстоятельств женщине можно дать совет сохранять только ту беременность, при которой установлен женский пол плода. Если исследуемый случай относится к хромосомной патологии, то вероятность повторения ее у этих же родителей невелика: Если мутация возникла во время беременности, то повторение такой же мутации при очередной беременности маловероятно. Если установлено, что причина рождения больного ребенка заключается в акушерской патологии, то повторения этого можно полностью избежать при следующей беременности. Проявление мультифакториальных болезней, как уже говорилось, зависит от условий внешней среды. При этом большое значение приобретают средства гигиенической профилактики. Имеется множество болезней, развитие которых обусловлено только факторами внешней среды, а клиническая картина напоминает таковую при наследственных болезнях. Эти болезни называются фенокопиями. Наследственная передача их полностью исключена.

Методами генетического обследования являются:

Демографо-статистический метод предполагает сравнение частоты возникновения наследственного заболевания в семье больного с частотой возникновения его в популяции. Статистически достоверное различие доказывает наследственную природу заболевания.

При установлении наследственной природы заболевания необходимо изучить тип наследования, чтобы определить вероятность повторения его в потомстве. Это решается с помощью генеалогического метода, т.е. составления родословной.

Близнецовый метод дает возможность разграничить роль наследственных факторов и факторов внешней среды.

Цитологические методы. Исследование кариотипав ядрах делящихся клеток. В стадии профазы хромосомы становятся видимыми под микроскопом, а в стадии метафазы отчетливо выявляются их количество и морфологические особенности. Кариотип, как правило, исследуют в делящихся клетках костного мозга, но более подходящими для этой цели являются специально приготовленные культуры из лейкоцитов.

Исследование полового хроматина. Половой хроматин в интерфазных ядрах (тельца Барра) представляет собой X-хромосому в том случае, если в хромосомном наборе их две. Естествен¬но, что в норме половой хроматин можно обнаружить только у особей женского пола. При наличии в клетке нескольких Х-хромосом количество полового хроматина равно их числу минус один.

Исследование "барабанных палочек" в ядрах сегментоядерных нейтрофильных гранулоцитов. В норме у женщин около 3 % нейтрофильных гранулоцитов имеют эти характерные выросты в ядре. Иногда количество их в клетке может быть более одного; оно равно количеству Х-хромосом минус единица.

Биохимические методы. По мере изучения наследственных заболеваний появляются все новые методы их биохимической идентификации. Ферментопатии устанавливаются путем определения активности фермента или продуктов реакции, катализируемой этим ферментом.

В настоящее время разработано несколько экспресс-методов диагностики наследственных аномалий обмена веществ при помощи исследования мочи младенца или капли крови, взятой из пятки. Например, фенилкетонурию обнаруживают при помощи реактивного карандаша, которым проводят по мокрой пеленке младенца. Исследование эритроцитов младенца на наличие фермента, необходимого для обмена галактозы, помогает раннему обнаружению галактоземии.

# 6. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ СОМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У БЕРЕМЕННЫХ

Стоявший когда-то перед врачами вопрос: лечить или не лечить женщину в период беременности, теперь рассматривается в иной плоскости - каким должно быть это лечение. Раньше его проводили и не думали о плоде, полагая, что ему повредить нельзя: природа позаботилась о его безопасности. По этой же причине не было ограничений в использовании методов исследования у беременных. Ситуация изменилась после "талидамидовой катастрофы" в 1961 г.

Тогда впервые заговорили о лекарственных эмбриопатиях в связи с возникшей в ряде стран Европы и Америке "эпидемией" врожденных пороков нижних конечностей у ребенка, если женщина принимала в ранние сроки беременности снотворный препарат талидамид. Многие врачи после этого перестали лечить беременных медикаментозными средствами. Минуло 35 лет, но этот страх окончательно не прошел. Он поддерживается отсутствием четких представлений о влиянии того или иного препарата на организм плода. Возникает вопрос: чем можно лечить беременную?

За 35 лет химиками, фармакологами, клиницистами проделана огромная работа. Появилась возможность лечить не вслепую, а четко осознавая достоинства и опасности применяемых средств.

Выяснялось влияние химиопрепаратов не только на развитие плода, но и на течение гестационного процесса у женщины, на тономоторную функцию матки. Оказалось, что ацетилсалициловая кислота и другие нестероидные противовоспалительные средства (индометацин, ибупрофен, напросин) способствуют перенашиванию беременности. Ампициллин, угнетая биосинтез эстриола, может усугублять угрозу прерывания беременности; он не показан при угрозе выкидыша. Линкомицин, тормозя процесс передачи импульсов с нерва на мышцу, способствует мнорелаксации и тем самым пролонгированию беременности, его не рекомандуется применять в конце беременности.

Но основной проблемой при любых лечебных мероприятиях во время беременности является их побочное действие на плод. Это в полной мере относится к медикаментозным средствам.

Фармакокинетика лекарственных веществ у беременных имеет свои особенности: всасывание, распределение в органах и тканях, выделение медикаментов изменяются в соответствии с физиологическими условия¬ми беременности.

В это время уменьшается адсорбция лекарств из желудочно-кишечного тракта. Гормональные влияния (прогестерон и другие гормоны) и механические воздействия (сдавление увеличенной маткой) снижают подвижность кишечника, способствуют его релаксации, замедлению продвижения пиши и большей продолжительности разрушительного воздействия пищеварительных соков на лекарственные вещества. Увеличение объема жидкости тела приводит к повышению объема распределения препарата и тем самым влияет на другие фармакокинетические параметры (уменьшение концентрации препарата в сыворотке крови, увеличение выделения почками). Повышение объема распределения лекарственных веществ обусловливает необходимость увеличения дозы препарата.

У беременных происходит более интенсивное разрушение медикаментов в печени. Это связано с большим накоплением в ней препаратов за счет лучшей диффузии свободной не связанной с протеинами фракции, а также увеличением метаболической активности печени в результате стимуляции ее энзимов прогестероном, уровень которого во время беременности повышается.

Существенно влияет на фармакокинетику лекарственных веществ во время беременности уменьшение альбуминовой фракции крови. Большинство препаратов связывается белками крови, причем степень связывания очень варьирует: от нескольких процентов до почти полного связывания. Снижение в III триместре беременности концентрации альбуминов в крови на 1 г на 100 мл плазмы ведет к падению давления плазмы на 20% и, следовательно, к ослаблению ее белковосвязывагощей способности. Степень связывания в значительной мере определяет циркуляцию вещества в организме - уровень в крови, диффузию в органы и ткани, метаболизм, скорость выделения из организма. Биологической активнос¬тью и способностью к диффузии обладает лишь несвязанная с протеинами фракция препарата. Чем больше препарата находится в связанном си стоянии, тем менее он активен.

Большинство медикаментов элиминируется из организма почками. Во время беременности их выделительная функция повышается за счет клубочковой фильтрации (по нашим данным, на 35% в I триме-тре). Возрастание диффузии свободной фракции лекарства в почечную ткань ускоряет его выведение. Эта закономерность нарушается вследствие снижения суммарной функции почек при ряде их заболеваний.

Важное влияние на содержание лекарственных веществ в организме беременных оказывает их переход через плаценту к плоду. Данный фактор не играет заметной роли на ранних стадиях беременности, когда масса матки невелика, а диффузия препарата ограничена. Однако по мере увеличения срока беременности к плоду переходит все возрастающее количество препарата, и это влияет на содержание медикамента в организме матери.

Наиболее важен вопрос о влиянии фармакотерапии на плод. Лекарственные препараты переносятся от матери к плоду трансплацентарно: диаплацентарно (с кровью но сосудам пуповины) и параплацентарно (путем заглатывания плодом околоплодных вод, в которые лекарства по¬пали при мочеиспускании плода).

Переход лекарственных веществ от матери через плаценту осуществляется путем простой диффузии вследствие разницы концентрации препарата в сыворотке крови матери и плода. Меньшее значение имеют активный транспорт препарата с помощью энзимов плаценты (таким образом проникают через плаценту аминокислоты, водорастворимые витамины и иммуноглобулины) и пиноцитоз. Проницаемость плаценты возрастает до 32-35-й недели беременности в связи с истончением плаценты, увеличением количества ворсин и площади обмена.

Скорость диффузии через плацентарный барьер прямо пропорциональна величине поверхности плаценты и обратно пропорциональна ее толщине. Тканевой слой, находящийся между капиллярной сетью плода и материнским кровотоком, уменьшается от 25 мкм в ранние сроки беременности до 2 мкм в конце ее, что приводит к увеличению проницаемости плаценты для лекарственных веществ.

Трансплацентарно лучше диффундируют препараты с низкой молекулярной массой - менее 1000 Д, (а таких большинство), хорошо растворимые в липидах, с низкой степенью ионизации. Повышают проницаемость плаценты внеплацентарные факторы (например, стрессовые состояния). В течение беременности проходимость плаценты для равных препаратов различна.

Кровоток через плаценту влияет на скорость перехода лекарств от матери к плоду. К концу беременности происходит снижение кровотока в матке. При экстрагенитальной патологии (например, сахарном диабете, гипертензии) и гестозе его скорость падает. В результате ограничивается поступление к плоду лекарств от матери, и в то же время уменьшается обратный отток лекарств, уже попавших в организм плода. Введение женщине средств, стимулируюших маточно-плацентарное кровообращение (глюкоза, трентал, сигетин) способствует более интенсивному пере¬ходу к плоду лекарственных веществ.

Играет также роль интенсивность материнского кровотока. Во время беременности кровоток в матке значительно возрастает.

Большое значение имеет степень связывания препарата с белками крови, так как диффундирует только свободная, не связанная его часть. Оксациллин связан с белками крови на 80-90% и плохо проходит через плаценту. А тетрациклин связывается альбуминами крови на 25% и поэтому в значительно большей мере проникает к плоду (как барбитураты, анальгетики).

Повреждающее действие медикаментозных препаратов на плод вызывает несколько эффектов.

1. Эмбриолетальный эффект.

2. Тератогенный эффект (возникают аномалии развития плода - анатомические пороки развития, поздние нарушения поведенческих реакций, метаболических процессов и общего развития ребенка).

3. Эмбрио- и фетотоксический эффекты (морфофункциональныс нарушения отдельных клеточных систем эмбриона и плода).

Частота врожденных пороков развития в популяции равна 2-3%, при этом в 25% случаев они объясняются наследствененными причинами, » 10% - отрицательным влиянием факторов внешней среды. В 65% причи¬на пороков неизвестна, полагают, что в значительной мере они могут быть связаны с влиянием лекарств, принимаемых беременными.

Времени назначения лекарственного препарата (сроку беременности) принадлежит решающая роль в характере повреждений эмбриона и плода.

1. Еще до оплодотворения лекарства могут влиять на сперматогенез и овогенез, вызывая гаметопатии.

2. От зачатия до 13 недель продолжается период эмбриогенеза. Существуют критические периоды эмбриогенеза, наиболее существенный признак которых - высокая чувствительность клеток зародыша к действию внешней среды, в том числе и к действию лекарственных средств.

В первые 2 недели после зачатия лекарственные вещества, обладающие повреждающими свойствами, действуют на все клетки зародыша, что может оказывать эмбриолетальный эффект. Все неправильно развивающиеся оплодотворенные яйцеклетки подвергаются самопроизвольном

С 3 до 6 недели развития происходит интенсивный органогенез, и в это время эмбрион особенно чувствителен к повреждающему действию лекарств. Таким образом, до 13 нед. беременности прием их вызывает тератогенез, уродства. После того, как органогенез завершен, появление пороков развития становится невозможным, но еще может происходить замедление роста. Исключением являются головной мозг, половые органы и рост тела, которые развиваются и растут до 20 лет.

3. С 14 нед. до конца беременности продолжается период фетогенеза. В это время развиваются основные органы плода. Лекарства приводят к повреждению их функции, но не вызывают уродств.

4. В перинатальном периоде лекарства также могут неблагоприятно влиять на плод.

5. Период грудного вскармливания характеризуется отрицательным воздействием некоторых лекарств на новорожденного, причем влияние на плод и на грудного ребенка неодинаково. Если необходимо лечение таким препаратом, рекомендуется временно прервать кормление ребенка, а для поддержания лактации сцеживать молоко.

Плод реагирует на введенный беременной препарат, даже если он не проходит через плаценту. Опосредованное влияние определяется функциональными сдвигами в организме беременной.

Чувствительность организма беременной к лекарствам постоянна, плода - значительно изменяется по мере развития беременности. Поэтому особого внимания требует лечение в I триместре и во время родов.

До сих пор речь шла о монотерапии соматических заболеваний у беременных и родильниц. Такая терапия ограниченно возможна. Очевидно, что сочетанное лечение несколькими препаратами оказывает более вредное влияние на плод и новорожденного, а на практике нередко применяют одновременно много лекарств. Их взаимное влияние не только на организм плода, но и на материнский не изучено. Полипрагмазия – реальность нашей жизни; обычно врачи игнорируют ее, больше опасаясь упреков в том, что не дали какое-то лекарство. Оптимальной может быть такая рекомендация: не назначать больше 3 лекарств одновременно, хорошо обосновывая их использование.

Итак, лечить беременных и родильниц нужно. Но тщательно обдумывая, какие средства использовать, в какой дозе и сколь длительно. Лучше всего избегать крайностей.

# ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате исследования данной работы на тему: "Врожденные болезни. Фенокопирование и ее причины" были изучены следующие вопросы:

* общая характеристика врожденных болезней;
* роль наследственности и конституции в патологии, антенатальная патологии;
* фенокопирование и причины ее возникновения;
* лекарственная терапия соматических заболеваний у беременных;
* методы предотвращения врожденных болезней.

Любое заболевание важно вовремя обнаружить, в том числе и наследственное. Еще лучше - попытаться его избежать, т.е. обратиться за советом к врачу-специалисту. Наследственные болезни изучают врачи- генетики, и получить у них консультацию можно в медико-генетических центрах и центрах планирования семьи.

В арсенале врачей есть различные методы определения и предотвращения наследственных и врожденных болезней. Пренатальная диагностика, которая позволяет узнать, каким будет наследство ребенка, еще до его рождения. Современный уровень дородовой диагностики немыслим без использования живых клеток и тканей, в том числе клеток крови плода, которые необходимы для изучения вещества наследственности - дезоксирибонуклеикновой кислоты (ДНК). Скринирующие (т.е. просеивающие) программы. В них участвуют семьи из групп риска.

Очень важно, чтобы во время беременности будущая мама не подвергалась различным воздействиям, которые могли бы сказать на здоровье ребенка. Существует прямая и непрямая ДНК-диагностика наследственных болезней. Главное преимущество прямого метода - точность диагностики и отсутствие необходимости обследовать всю семью, т.к. объектом анализа является ген ребенка, а точнее мутации гена. Так выявляют тяжелые наследственные болезни, такие как миодистрофия Дюшенна, гемофилия А. Непрямые (косвенные) методы требуют обследований родителей и родственников больного ребенка с тем, чтобы выявить наследственные болезни, "гены-виновники" которых четко не определены.

Этиологическое лечение наследственной патологии (генная инженерия) в настоящее время находится в стадии экспериментального изучения.

Наиболее разработаны методы патогенетической и симптоматической терапии, принципы которой заключаются в следующем.

1. Исключение из рациона больных тех компонентов пищи, которые превращаются в токсические вещества. Например, фенилкетонурия до недавнего времени считалась неизлечимой. Перевод младенца на диету, почти лишенную фенилаланина, предотвращает развитие слабоумия. Подобным образом поступают при рецессивной фруктозурии и галактоземии.

2. Добавление необходимых компонентов в пищевой рацион. Принципиально это возможно в тех случаях, когда установлен дефицит синтеза определенного вещества в организме больного и введение его с пищей компенсирует этот недостаток.

3. Исключение из употребления тех лекарственных препаратов, к которым обнаружена наследственно обусловленная непереносимость.

4. Возмещение недостающего продукта деятельности отсутствующего гена, например антигемофильного глобулина при гемофилии, у-глобулина при агаммаглобулинемии, гормона щитовидной железы при некоторых формах наследственного нарушения его синтеза (заместительная терапия).

5. Применение различных видов хирургического лечения при уродствах скелета, раздвоении губы и т. д. Удаление пораженных органов, например ободочной кишки в случае наследственного полипоза ее с тенденцией к малигнизации.

Борьба с мутагенными факторами, строгий токсико-гигиенический контроль за выпуском каждого нового лекарственного препарата является. истинной профилактикой наследственных болезней.

Предупреждение людей с отягощенной наследственностью о возможности рождения у них больного потомства и определение степени этого риска являются основанием для разумного решения вопроса о деторождении. При рождении ребенка с наследственной патологией ранняя диагностика позволит установить оптимальный режим его жизни и лечение.

В развитии некоторых наследственных заболеваний имеются критические возрастные периоды наибольшей вероятности их проявления. Вопрос о деторождении в этом случае можно решать после наступления этого срока.

Прерывание беременности на ранних ее стадиях после выявления генетического дефекта при помощи амниоцентеза тоже можно рассматривать как средство профилактики наследственных болезней.

Возможна лекарственная коррекция генетических нарушений обмена веществ с целью предупреждения развития морфологических и функциональных проявлений наследственной болезни.

Большое значение в предупреждении наследственных заболеваний имеют некоторые социальные факторы (ограничение браков между близкими родственниками, борьба с предрассудками, приводящими к образованию расовых и религиозных изолятов).

Не лишен основания совет врача-генетика иметь детей в более молодом возрасте.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

Бокарев И.Н. Внутренние болезни: дифференциальная диагностика и лечение: Учебник. – М.: "МИА", 2009. – 1004с.

1. Захараш М.П, Пшеничников Б.В, Иванова Н.В., Лучевой склероз и современные исследования. В: Гигиена населенных мест, сборник, віпуск 36, часть 2, Киев (Украина), 2000. – 93с.

Краткая медицинская энциклопедия.

Психология детей с отклонениями и нарушениями психического развития / Сост. и Общая ред. В.М. Астапова, Ю.В. Микадзе. – СПб.: Питер, 2002.

Ильин Е.П. Эмоции и чувства. – СПб.: Питер, 2001

Медицинские книги: www.mmbook.ru.

1. Краткая медицинская энциклопедия. Ю.Е. Вельтищев. [↑](#footnote-ref-1)
2. Краткая медицинская энциклопедия. В. А. Таболин. [↑](#footnote-ref-2)
3. Краткая медицинская энциклопедия /Антенатальная патология / С. И. Лосев. [↑](#footnote-ref-3)