**КАРАГАНДИНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ**

# Реферат

**на тему: «Роль наследственности и среды в наследственной патологии человека»**

Составили: студентки ОМФ-123

Сайбель Наталия

Щеголева Светлана

Проверил: Бритько В.В.

КАРАГАНДА 2009

**Содержание**

1 Наследственные болезнии их виды

2 Моногенные и полигенные заболевания

3 Общие принципы лечения наследственных заболеваний.

4 Виды профилактики наследственных заболеваний.

5 Значение наследственной предрасположенности

6 Характеристики генных болезней

7 Критерии разных типов наследования

**1 Наследственные болезни и их классификация**

Наследственные болезни— заболевания человека, обусловленные хромосомными и генными мутациями. Нередко ошибочно термины «наследственная болезнь» и «врожденная болезнь» употребляются как синонимы, однако врожденными болезнями называют те заболевания, которые имеются уже при рождении ребенка и могут быть обусловлены как наследственными, так и экзогенными факторами. Таковы, например, пороки развития, связанные с воздействием на эмбрион и плод ионизирующего излучения, химических соединений, лекарственных средств, принимаемых матерью, а также внутриутробных инфекций.

Однако далеко не все наследственные болезни относят к врожденным, поскольку многие из них проявляются уже после периода новорожденности (например, хорея Гентингтона клинически обнаруживается после 40лет).

Наследственные и врожденные болезни являются причиной госпитализации детей почти в 30% случаев и даже больше (с учетом болезней неизвестной природы, которые в значительной степени могут быть вызваны генетическими факторами).

В качестве синонима термина «наследственные болезни» не следует также рассматривать термин «семейные болезни», т.к.семейные заболевания могут быть обусловлены не только наследственными факторами, но и условиями жизни, национальными либо профессиональными традициями семьи.

В зависимости от соотношения роли наследственных и экзогенных факторов в этиологии и патогенезе различных заболеваний все болезни человека условно можно разделить на три группы.

Первая группа— собственно наследственные болезни, т.е. болезни, при которых проявление патологической мутации как этиологического фактора практически не зависит от влияния окружающей среды, которая в этом случае определяет лишь степень выраженности симптомов болезни. К болезням первой группы относятся все хромосомные и генные наследственных болезней с полным проявлением, например болезнь Дауна, фенилкетонурия, гемофилия и др.

К болезням второй группы относят так называемые мультифакториальные болезни, в основе которых лежит взаимодействие генетических и средовых факторов. К болезням этой группы относятся гипертоническая болезнь, атеросклероз, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, сахарный диабет, аллергические заболевания, многие пороки развития, определенные формы ожирения.

Генетические факторы, представленные определенной полигенной системой, обусловливают генетическую предрасположенность, которая может быть реализована при воздействии неблагоприятных или вредных факторов окружающей среды (физического или умственного переутомления, нарушения режима и сбалансированности питания ит.п.). Для одних из них влияние окружающей среды имеет большее, для других— меньшее значение.

К мультифакториальным болезням относят также состояния, при которых роль генетического фактора может играть один единственный мутантный ген, но проявляется это состояние также только при определенных условиях. Примером такого состояния может служить дефицит глюкозо-6-фосфат- дегидрогеназы.

Болезни третьей группы связаны исключительно с воздействием неблагоприятных или вредных факторов окружающей среды, наследственность в их возникновении практически не играет никакой роли. К этой группе относят травмы, ожоги, острые инфекционные болезни. Однако генетические факторы могут оказывать определенное влияние на течение патологического процесса, т. е. на темпы выздоровления, переход острых процессов в хронические, развитие декомпенсации функций пораженных органов. Наследственные болезни обычно подразделяют на три основные группы: моногенные, полигенные (мультифакториальные, или болезни с наследственным предрасположением) и хромосомные.

Клиническая классификация наследственных болезней построена по органному и системному принципам. Согласно этой классификации, выделяют наследственные болезни, нервной, эндокринной, дыхательной и сердечнососудистой систем, печени, желудочно-кишечного тракта, почек, системы крови, кожи, уха, носа, глаз и др. Такая классификация в значительной степени условна, т.к.большинство наследственных болезней. характеризуется вовлечением в патологический процесс нескольких органов или системным поражением тканей.

Моногенные болезни по типу наследования могут быть аутосомно-доминантными, аутосомно-рецессивными и сцепленными с полом; по фенотипическому проявлению— ферментопатиями (болезнями обмена веществ, в т.ч. болезнями, обусловленными нарушением репарации ДНК): болезнями, обусловленными молекулярной патологией структурных белков; иммунопатологией, в т.ч. болезнями, вызванными нарушениями в системе комплемента; нарушениями синтеза транспортных белков (в т.ч. белков крови) и пептидных гормонов; патологией свертывающей системы крови; дефектами механизма переноса веществ через клеточные мембраны. Среди моногенных болезней также выделяют группу синдромов с множественными врожденными пороками развития, при которых неуточнен первичный дефект мутантного гена. Моногенные болезни наследуются в полном соответствии с законами Менделя. Большинство известных наследственных болезней. обусловлено мутациями структурных генов, возможность этиологической роли мутаций генов-регуляторов при некоторых заболеваниях до сих пор доказана лишь косвенно.

Аутосомно-доминантный тип наследования характерен для наследственных болезней, в основе которых лежит нарушение синтеза структурных белков или белков, выполняющих специфические функции (например, гемоглобина). При аутосомно-доминантном типе наследования действие мутантного гена проявляется практически всегда. Больные мальчики и девочки рождаются с одинаковой частотой. Вероятность развития болезни в потомстве составляет 50%. Вновь возникшая мутация в гамете одного из родителей может привести к спорадическому случаю доминантной патологии. По аутосомно-доминантному типу наследуются Марфана синдром, болезнь Олбрайта, дизостозы, отосклероз, пароксизмальная миоплегия, талассемия и др.

При аутосомно-рецессивном типе наследования мутантный ген проявляется только в гомозиготном состоянии. Больные мальчики и девочки рождаются с одинаковой частотой. Вероятность рождения больного ребенка составляет 25%. Родители больных детей фенотипически могут быть здоровы, но являются гетерозиготными носителями мутантного гена. Аутосомно-рецессивный тип наследования более характерен для заболеваний, при которых нарушена функция одного или нескольких ферментов,— так называемый ферментопатий.

Рецессивное наследование, сцепленное с X-хромосомой, заключается в том, что действие мутантного гена проявляется только при XY-наборе половых хромосом, т.е. у мальчиков. Вероятность рождения больного мальчика у матери— носительницы мутантного гена— составляет 50%. Девочки практически здоровы, но половина из них является носительницами мутантного гена (так называемые кондукторами). Часто болезнь обнаруживается у сыновей сестер пробанда (человека, по отношению к которому составляется генеалогическое древо) или его двоюродных братьев по материнской линии. Больной отец не передает болезнь сыновьям. Этот тип наследования характерен для прогрессирующей мышечной дистрофии типа Дюшенна, гемофилии А и В, синдрома Леша— Найхана, болезни Гунтера, болезни Фабри, некоторых форм генетически обусловленной недостаточности глюкозо-6-фосфат— дегидрогеназы.

Доминантное наследование, сцепленное с X-хромосомой, заключается в том, что действие доминантного мутантного гена проявляется в любом наборе половых хромосом (XX, XY, ХО и др.). Заболевание более тяжело протекает у мальчиков. Среди детей больного мужчины в случае такого типа наследования все сыновья здоровы, все дочери поражены. Больные женщины передают измененный ген половине сыновей и дочерей. Этот тип наследования прослеживается, например, при фосфат-диабете.

Ферментопатии, относящиеся к моногенным наследственным болезням по фенотипическому проявлению, составляют наиболее обширную и лучше всего изученную группу наследственных болезней. Первичный дефект фермента расшифрован более чем для 200ферментопатии. Возможны следующие причины ферментопатии:

а) фермент не синтезируется совсем;

б) в молекуле фермента нарушена последовательность аминокислот, т.е. изменена его первичная структура;

в) отсутствует или неправильно синтезируется кофермент соответствующего фермента;

г) активность фермента изменена в связи с аномалиями в других ферментных системах;

д) блокада фермента обусловлена генетически детерминированным синтезом веществ, вызывающих инактивацию этого фермента.

Мутация гена может повлечь за собой нарушение синтеза белков, выполняющих пластические (структурные) функции. Нарушение синтеза структурных белков— вероятная причина таких заболеваний, как остеодисплазии и остеогенез несовершенный. Есть данные об определенной роли этих нарушений в патогенезе наследственных нефритоподобных заболеваний— синдрома Альпорта и семейной гематурии. Дисплазия ткани в результате аномалий в структуре белков может наблюдаться не только в почках, но и в любых других органах. Патология структурных белков характерна для большинства наследственных болезней, наследуемых по аутосомно-доминантному типу.

Мутация гена может привести к развитию болезней, вызванных иммунодефицитными состояниям. Наиболее тяжело протекает агаммаглобулинемия, особенно в сочетании с аплазией вилочковой железы. Причиной появления гемоглобина с аномальной структурой при серповидно-клеточной анемии является замена в его молекуле остатка глутаминовой кислоты на остаток валина. Подобная замена является результатом генной мутации. Это открытие послужило началом интенсивного изучения большой группы наследственной болезни, названных гемоглобинопатиями.

Известен ряд мутантных генов, контролирующих синтез факторов свертывания крови. Генетически детерминированные нарушения синтеза антигемофилического глобулина (фактор VIII) приводят к развитию гемофилииА. При нарушении синтеза тромбопластического компонента (фактор IX) развивается гемофилияВ. Недостаток предшественника тромбопластина лежит в основе патогенеза гемофилииС.

Генные мутации могут быть причиной нарушения механизма транспорта различных соединений через клеточные мембраны. Наиболее изучены наследственная патология транспорта аминокислот в кишечнике и почках, синдром мальабсорбции глюкозы и галактозы, отмечены генетически обусловленные нарушения нормального функционирования так называемый К+. Na+-иoннoro насоса (АТФ-азы) клетки. Известны заболевания, причиной которых служит дефект механизмов, ответственных за поддержание нормального градиента концентраций ионов К+ и Mg2+ по обе стороны клеточной мембраны, что клинически проявляется периодическими приступами тетании. Примером заболевания, вызванного генетически обусловленным дефектом механизма транспорта аминокислот через клеточные мембраны, является цистинурия, клиническим выражением которой является нефролитиаз и симптомы пиелонефрита. Классическая цистинурия обусловлена нарушением переноса ряда диаминокарбоновых кислот (аргинина, лизина) и цистина через клеточные мембраны, как в кишечнике, так и в почках. Патология реабсорбции глюкозы в почечных канальцах— почечная глюкозурия— связана с нарушением функции мембранных белков-переносчиков или с дефектами в системе обеспечения энергией процессов активного транспорта глюкозы; наследуется по аутосомно-доминантному типу. Нарушение реабсорбции бикарбонатов в проксимальных отделах почечных канальцев или нарушение секреции водородных ионов клетками почечного эпителия дистальных отделов почечных канальцев лежит в основе развития двух типов почечного канальцевого ацидоза.

 Частота встречаемости моногенных наследственных болезней колеблется у разных этнических групп в разных географических зонах. В странах Западной Европы и СССР наиболее распространенными Н.б. являются галактоземия (1:20000— 1:40000), гистидинемия (1: 17000), фенилкетонурия (1:12000— 1:15000), цистинурия (1:14000), муковисцидоз (1:1200— 1:5000). Частота встречаемости гиперлипопротеинемий (в т.ч. и полигенно наследуемых форм) достигает 1:100— 1:200. К часто встречающимся наследственным болезням относятся гемофилия (1:10000; болеют мальчики), гипотиреоз (1:7000), синдром мальабсорбции (1:3000), адреногенитальный синдром (1:5000— 1:11000). Частота встречаемости значительного числа Н.б. обмена пока не установлена, хотя это не свидетельствует об их редкости.

Полигенные (мультифакториальные) наследственные болезни, или болезни с наследственным предрасположением, обусловлены взаимодействием нескольких (или многих) генов в полигенных системах и факторов окружающей среды. Патогенез болезней с наследственным предрасположением, несмотря на их распространенность, изучен недостаточно.

Большое значение имеет поиск фенотипических маркеров наследственной предрасположенности к определенному заболеванию, например, аллергический диатез может быть диагностирован на основании повышенного содержания в крови иммуноглобулинаЕ и повышенной экскреции с мочой минорных метаболитов триптофана. Определены биохимические маркеры наследственной предрасположенности к сахарному диабету (повышенная толерантность к глюкозе, содержание в крови иммунореактивного инсулина), конституционально-экзогенному ожирению, гипертонической болезни (гиперлипопротеинемия). Достигнуты успехи в изучении взаимосвязи между группами крови АВО, антигенами системы гистосовместимости HLA и возможностью развития некоторых болезней. Установлено, что для лиц с тканевым гаплотипомHLA В8 высок риск заболевания хроническим гепатитом, целиакией и миастенией; для лиц с гаплотипомHLA А2— хроническим гломерулонефритом, лейкозом; для лиц с гаплотипомHLA DW4— ревматоидным артритом, для лиц с гаплотипомHLA А1— атопической аллергией. Корреляция с системой HLA обнаружена примерно для 90заболеваний человека, многие из которых характеризуются нарушениями системы иммунитета.

Болезни с наследственным предрасположением также имеют особенности распространения в разных странах. Так, по данным Шандса (A.R.Shands), частота расщепления губы и нёба в Англии составляет 1:515, в Японии— 1:333, а врожденный вывих бедра в Японии наблюдается в 10раз чаще, чем в Англии.

Хромосомные болезни подразделяют на аномалии, обусловленные изменениями количества хромосом (полиплоидии, анеуплоидии) или структурными перестройками хромосом— делециями, инверсиями, транслокациями, дупликациями. Хромосомные мутации, возникшие в зародышевых клетках (гаметах), проявляются в так называемых полных формах. Нерасхождение хромосом и структурные изменения, появившиеся на ранних стадиях дробления зиготы, ведут к развитию мозаицизма. Вероятность появления хромосомных аберраций резко увеличивается в гаметах женщин старше 35лет.

Частота встречаемости всех хромосомных болезней среди новорожденных, по данным Кэбека (М.М.Kaback), составляет 5,6:1000, при этом все виды анеуплоидий, включая мозаичные формы, составляют 3,7:1000, трисомии по аутосомам и структурные перестройки— 1,9:1000. Половину всех случаев структурных перестроек хромосом представляют семейные случаи, все трисомии являются спорадическими случаями, т. е. следствием вновь возникших мутаций. По данным Полани (P.Polani), около 7% всех беременностей осложнены хромосомными аберрациями плода, которые в подавляющем большинстве случаев ведут к спонтанным абортам.

Диагноз ряда наследственных болезней не представляет существенных затруднений и основывается на данных, полученных в результате общего клинического обследования (например, диагноз болезни Дауна, гемофилии, гаргоилизма, адреногенитального синдрома). Однако в большинстве случаев при диагностике наследственных болезней возникают серьезные затруднения в связи с тем, что многие из этих болезней по клиническим проявлениям очень сходны с приобретенными болезнями— так называемые фенокопиями наследственных болезней. Известно также существование ряда фенотипически сходных, но гетерогенных в генетическом отношении болезней (например, синдром Марфана и гомоцистинурия, галактоземия и синдром Лоу, фосфат-диабет и почечный канальцевый ацидоз). Все случаи атипично протекающих или хронических заболеваний требуют клинико-генетического анализа. На наследственную болезнь может указывать наличие специфических клинических признаков. Среди них особое диагностическое значение могут иметь признаки дисплазии— эпикант, гипертелоризм, седловидный нос, особенности строения лица («птичье», «кукольное», олигомимичное лицо и др.), черепа (долихоцефалия, брахицефалия, плагиоцефалия, «ягодичная» форма черепа и др.), глаз, зубов, конечностей и др.

При подозрении на наследственных болезни генетическое обследование больного начинают с получения подробных клинико-генеалогических данных на основании результатов его опроса о состоянии здоровья ближайших и отдаленных родственников, а также специального обследования членов семьи, что позволяет составить медицинскую родословную больного и определить характер наследования патологии. Вспомогательное, а в ряде случаев решающее диагностическое значение имеют данные, полученные с помощью различных параклинических методов, в т.ч. биохимических, и цитогенетических и молекулярно-генетических исследований. Разработаны биохимические методы диагностики нарушений обмена веществ, основанные на применении хроматографии, электрофореза, ультрацентрифугирования ит.д. Для диагностики заболеваний, вызванных недостаточностью ферментов, применяют методы определения активности этих ферментов в плазме и клетках крови, в материале, полученном при биопсии органов. Биохимические исследования проводят также на клетках, выращенных в культуре, что позволяет обнаружить ряд болезней, обусловленных нарушением обмена липидов, гликозаминогликанов (мукополисахаридов), углеводов, аминокислот, нуклеиновых кислот,— всего более 100заболеваний. Наиболее разработанными являются методы диагностики болезни Тея— Сакса, синдрома Леша— Найхана, некоторых мукополисахаридов. Проведение биохимических исследований при наследственных болезнях обмена в ряде случаев требует применения нагрузочных проб соединениями, метаболизм которых, как предполагают, нарушен.

Однако сложные аналитические методы не могут быть использованы для массовых обследований. В связи с этим при массовых осмотрах проводят двухэтапное обследование с применением на начальном этапе простых полуколичественных методов и (при положительных результатах обследования на первом этапе)— более сложных аналитических методов, выполнение которых возможно лишь в специальных центрах. Эти программы получили название просеивающих, или скрининг-программ. Внедрение методов автоматического биохимического анализа облегчает проведение массового обследования детей на наследственные болезни Массовые обследования детских контингентов (особенно контингентов новорожденных) позволяют выявлять наследственные нарушения обмена в доклинической стадии, когда диетотерапия и соответствующее медикаментозное лечение способны полностью предупредить развитие тяжелой инвалидности.

Разработка новых методов культивирования клеток, биохимические и цитогенетическое исследования сделали возможной пренатальную диагностику многих наследственных болезней, в т.ч. всех хромосомных болезней и болезней, сцепленных с Х-хромосомой, а также целый ряд генетически обусловленных нарушений обмена веществ. Результаты подобных исследований могут служить показанием для прерывания беременности или начала лечения аномалий обмена еще во внутриутробном периоде. Пренатальная диагностика наследственных болезней показана в тех случаях, когда у одного из родителей обнаруживается структурная перестройка хромосом (транслокация, инверсия), когда возраст беременных женщин превышает 35лет и когда в семье прослеживаются доминантно наследуемые заболевания или существует высокий риск возникновения рецессивных наследственных болезней— аутосомных или сцепленных с Х-хромосомой. Для антенатальной диагностики используют также рентгенографию и ультразвуковое исследование плода.

Лечение и профилактика наследственных болезней. В большинстве случаев наследственных болезней проводится симптоматическое лечение, направленное на коррекцию отдельных проявлений. Одним из наиболее распространенных методов патогенетического лечения наследственных болезней обмена является диетотерапия. Проведение диетотерапии требует строгого соблюдения ряда условий: точного диагноза аномалии обмена, исключающего ошибки, связанные с существованием фенотипически сходных синдромов; максимальной адаптации диеты к потребностям растущего организма; тщательного клинического и биохимического контроля.

Наиболее полно изучены возможности диетической коррекции обмена фенилаланина при фенилкетонурии. Для диетической коррекции галактоземии созданы специальные препараты. Препараты типа энпита с успехом применяют при лечении других Н.б. (синдрома Марфана, синдрома Лоренса— Муна— Бидля). Предложены также специальные диеты для лечения гистидинемии, гомоцистинурии, кетоацидурии и др.

Продолжается поиск методов лечения больных с наследственными ферментопатиями. Заместительная терапия, при ферментопатиях, в основе которых лежит недостаточность ферментов или их проферментов, участвующих в процессах расщепления и всасывания (муковисцидозе, недостаточности дисахаридаз, трипсиногена и др.), заключается в приеме желудочного сока, препаратов пепсина, трипсина, панкреатина; проходит клинические испытания использование лактазы, дрожжевой сахаразы, гамма-амилазы при нарушениях всасывания лактозы, сахарозы и крахмала,

Заместительная терапия препаратами гамма-глобулина, обогащенными антителами или иммуноглобулинами других классов, проводится при лечении наследственных иммунопатологий, связанных с дефицитом иммуноглобулинов. Для лечения наследственных эндокринных заболеваний вводят кортикостероиды (например, при адреногенитальном синдроме), препараты гормонов щитовидной железы (при гипотиреозе), инсулин (при сахарном диабете) ит.п.

Основным препятствием при лечении наследственных ферментопатий методом введения недостающих ферментов, т.е. методом заместительной ферментотерапии, являются иммунные реакции на введение чужеродного белка. Новые возможности в этом направлении открывает использование искусственно созданных липидных частиц— липосом. Клетки тканей захватывают липосомы, под действием клеточных липаз оболочка липосомы разрушается и фермент получает возможность проявить свое действие внутри клетки. В качестве оболочки для вводимого с терапевтической целью фермента используют также тени эритроцитов больного, капсулы из нейлона. Новым направлением в лечении наследственных болезней является разработка методов индуцирования синтеза ферментов с помощью химических препаратов и гормонов. Так, установлен наследственных болезней но, например, что барбитураты индуцируют синтез глюкуронилтрансферазы— фермента, необходимого для образования глюкуронидов билирубина (так называемого прямого билирубина), стероидных гормонов и ряда других соединений. Отмечено значительное повышение активности глюкуронилтрансферазы под влиянием фенобарбитала у больных с синдромом Криглера— Найяра, который характеризуется резкой гипербилирубинемией в связи с генетически обусловленной недостаточностью этого фермента. Глюкокортиконды активизируют синтез глюкозо-6-фосфат— дегидрогеназы и могут использоваться при лечении гликогеноза I типа (болезни Гирке) с целью предупреждения гипогликемических состояний и снижения интенсивности накопления гликогена в тканях. Установлено индуцирующее влияние кортикостероидов на синтез и созревание ферментных систем кишечника, в частности дисахаридаз. Эстрогенные гормоны обусловливают увеличение концентрации церулоплазмина в крови, поэтому их используют при лечении гепатоцеребральной дистрофии.

Индуцировать синтез ферментов могут и витамины, причем это особенно заметно при так называемой витаминозависимых состояниях, которые характеризуются развитием гипо - или авитаминоза не в связи с ограниченным поступлением витаминов в организм, а в результате нарушения синтеза специфических транспортных белков или апоферментов. Хорошо известна эффективность высоких доз витамина В6 (от 100мг и выше в сутки) при так называемых пиридоксинзависимых состояниях и заболеваниях (цистатионинурии, гомоцистинурин, семейной гипохромной анемии, синдроме Клаппа— Комроуэра, болезни Хартнупа, некоторых формах бронхиальной астмы). Высокие дозы витамина D (до 50000— 200000ME в сутки) оказались эффективными при наследственных рахитоподобных заболеваниях (фосфат-диабете, синдроме де Тони— Дебре— Фанкони, почечном канальцевом ацидозе). ВитаминС в дозах до 1000мг в сутки применяют при лечении алкаптонурии. Высокие дозы витаминаА назначают больным с синдромами Гурлер и Гунтера (мукополисахаридозы). Отмечено улучшение состояния больных мукополисахаридозами под влиянием преднизодона.

Успехи пластической и восстановительной хирургии определили высокую эффективность хирургического лечения наследственных и врожденных пороков развития. В практику лечения наследственных болезней внедряются методы трансплантации, что позволит не только заменить органу, подвергшиеся необратимым изменениям, но и осуществлять пересадки с целью восстановления синтеза белков и ферментов, отсутствующих у больных. Большой интерес может представить трансплантация иммунокомпетентных органов (вилочковой железы, костного мозга) при лечении разных форм наследственных иммунопатологий.

Одним из методов лечения наследственных болезней является назначение препаратов, связывающих токсические продукты, образующиеся в результате блокирования определенных биохимических реакций. Так, для лечения гепатоцеребральной дистрофии (болезни Вильсона— Коновалова) применяют препараты, образующие растворимые комплексные соединения с медью (унитиол, пеницилламин). Комплексоны, специфически связывающие железо, находят применение при лечении гемохроматоза, а комплексоны, образующие растворимые комплексные соединения кальция,— при лечении наследственных тубулопатий с нефролитиазом. При лечении гиперлипопротеинемий применяют холестирамин, который связывает холестерин в кишечнике и препятствует его реабсорбции.

**2 Моногенные и полигенные заболевания**

**Моногенные заболевания** обусловлены мутациями или отсутствием отдельного гена. Мутации могут захватывать один или оба аллеля. Клинические проявления возникают в результате отсутствия генетической информации или реализации дефектной. Моногенные заболевания исследуются в полном соответствии с законами Менделя (аутосомное или сцепленное с Х-хромосомой). Известно около 5000 моногенных заболеваний, более половины наследуется по аутосомно-доминантному типу.

К этой группе заболеваний относятся:

— неврофиброматоз (болезнь Реклингхаузена), при котором наиболее тяжело поражается нервная система;

— миотоническая дистрофия с миотонией, мышечной слабостью, катарактой, сердечной аритмией, нарушенной толерантностью к глюкозе, умственной отсталостью;

— синдром Марфана — наследственная болезнь соединительной ткани. Наиболее специфическими признаками являются нарушения скелета, вывих хрусталика, сердечнососудистые изменения, эктазия твердой мозговой оболочки;

— синдром Элерса - Данло — врожденная гиперрастяжимость соединительной ткани в связи с нарушением синтеза коллагена, обусловленным мутациями в разных коллагеновых генах;

— фенилкетонурия, связанная с недостаточностью печеночного фермента фенилаланингидроксилазы, локус которой расположен в длинном плече хромосомы 12. Дети с фенилкетонурией рождаются здоровыми, но в первые, же недели после рождения в связи с поступлением фенилаланина в организм с молоком матери развиваются клинические проявления заболевания: повышенная возбудимость, гиперрефлексия, повышенный тонус мышц, судорожные эпилептиформные припадки; от ребенка исходит «мышиный» запах. Позже развиваются умственная отсталость, микроцефалия;

— муковисцидоз (кистозный фиброз), в основе которого лежит нарушение транспорта ионов хлора и натрия через клеточные мембраны (ген муковисцидоза локализован в хромосоме 7), что приводит к избыточному выведению хлоридов. Отмечается гиперсекреция густой слизи в клетках эндокринной части поджелудочной железы, эпителии бронхов, слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта;

— адреногенитальный синдром (врожденная гиперплазия коры надпочечников) относится к группе наследственных нарушений синтеза стероидных гормонов. Наиболее распространенная форма врожденной гиперплазии коры надпочечников — дефицит 21-гидроксилазы, ген локализован в коротком плече хромосомы 6;

— миопатия Дюшенна, вызванная мутацией в гене, ответственном за синтез белка дистрофина (ген расположен в локусе X^21). Заболевание проявляется прогрессирующей мышечной слабостью, дистрофией и некрозом отдельных мышечных волокон;

— гемофилия А — заболевание, сцепленное с Х-хромосомой, ген расположен в локусе Х28, мутация гена обусловливает дефицит фактора VIII. Клинические проявления состоят в нарушении гемостаза, увеличении времени свертывания.

**Полигенные болезни** обусловлены взаимодействием определенных комбинаций аллелей разных локусов и экзогенных факторов. Заболевания контролируются сразу несколькими генами, не подчиняются законам Менделя и не соответствуют классическим типам аутосомно-доминантного, аутосомно-рецессивного наследования и наследования, сцепленного с Х-хромосомой. Проявление признака во многом зависит от экзогенных факторов. Генетический риск полигенных болезней в большой степени зависит от семейной предрасположенности и от тяжести заболевания у родителей. Генетический риск полигенных болезней рассчитывают с помощью таблиц эмпирического риска. Определить прогноз нередко сложно.

Синдром Марфана.

В качестве примера клиники и генетики генных болезней рассмотрим некоторые нозологические формы более подробно.

**Синдром Марфана** - наследственная доминантная болезнь соединительной ткани. Клиническая идентификация синдрома была сделана В. Марфаном в 1886 году. Причиной синдрома Марфана являются мутации в гене фибриллина, ведущие к нарушению его синтеза. Обнаружение этих генных нарушений дает возможность проводить молекулярно-генетическую диагностику, включая пренатальную. Симптоматика синдрома Марфана разнообразна с многосистемностью поражений. Клинический полиморфизм по тяжести течения выражен значительно: от легких форм, трудно отличимых от нормы, до инвалидизирующего течения. Наиболее специфическими для синдрома Марфана являются нарушения скелета, вывих хрусталика, изменения в сердечнососудистой системе, эктазия твердой мозговой оболочки.

**Характерные поражения:**

**Для поражения опорно-двигательной характерно – арахнодактилия; высокий рост,** длинные конечности; деформация позвоночника (сколиоз, грудной лордоз, гиперкифоз); деформация грудной стенки(вдавленная или «куриная» грудь);ненормальная подвижность суставов(гиперподвижность или контрактура); плоская стопа; высокое арковидное небо; недоразвитость верхней вертлужной впадины или мышечная Поражения глаз, кроме вывиха хрусталика, проявляются также в виде, миопии, большой и уплощенной роговице. При исследовании сердечнососудистой системы выявляются аортальная и митральная регургитация, пролапс митрального клапана, аневризма восходящей части аорты и расслоение аорты. При исследовании нервной системы - уже упомянутая, эктазия твердой мозговой оболочки, включая пояснично-крестцовое менингоцеле, и другие аномалии развития. При несомненном наличии болезни у родственников первой степени родства диагноз можно поставить, если у пациента в двух и более системах есть проявления болезни, включая специфические (вывих хрусталика, расширение и расслоение аорты, эктазия твердой мозговой оболочки). При несомненном отсутствии больных родственников первой степени родства диагноз ставится при условии обнаружения нарушений скелета и вовлечения в патологический процесс еще, по меньшей мере, двух других систем, включая одну с наиболее специфическими проявлениями. Частота синдрома Марфана в популяции равна 1:10000- 1:15000. Популяционных и этнических отличий в частоте и клинической картине болезни не отмечено. Синдром Марфана - типичная аутосомно-доминантная болезнь, хорошо изученная в клинико-генетическом плане. Клинический полиморфизм выражен очень ярко, но причины его неясны. С увеличением возраста отца (особенно после 35 лет) вероятность рождения ребенка с синдромом Марфана повышается.

Фенилкетонурия.

**Фенилкетонурия** - аутосомно-рецессивная болезнь аминокислотного обмена. Клинически фенилкетонурия выделена в самостоятельную форму в 1934 г. А. Фелингом. Патологические проявления связаны с недостаточностью печеночного фермента фенилаланингидроксилазы.

**Этиология. Патогенез.**

Недостаточность фермента ведет к нарушению процесса гидроксилирования фенилаланина в тирозин. Следствия этого - накопление фенилаланина в крови в больших концентрациях (фенилаланинемия), образование избыточного количества фенилпировиноградной, фенилуксусной и фенилмолочной кислот и нарушение формирования миелиновой оболочки вокруг аксона в ЦНС. Кроме того, высокая концентрация фенилаланина оказывает ингибирующее влияние на ряд ферментных систем, участвующих в метаболизме других аминокислот. Дети с фенилкетонурией рождаются здоровыми, но в первые месяцы жизни в связи с поступлением фенилаланина в организм с молоком матери развиваются клинические проявления: повышенная возбудимость, гиперрефлексия, повышенный тонус мышц, тремор, судорожные эпилептиформные припадки, характерный "мышиный" запах. Позже развиваются умственная отсталость, микроцефалия. Поскольку нарушение обмена фенилаланина ведет к снижению уровня тирозина, одно из проявлений заболевания - снижение уровня или прекращение образования меланина, поэтому у больных отмечается уменьшенная пигментация кожных покровов, волос, радужной оболочки глаз. Течение болезни прогредиентное. При отсутствии лечения умственная отсталость может достигать тяжелой степени. Диагноз ставится на основании клинической картины и биохимического исследования мочи (обнаружение фенилпировиноградной кислоты) и крови (гиперфенилаланинемия).

Ранняя диагностика фенилкетонурии и профилактическое лечение (диета) предупреждают развитие клинической картины болезни. Генетика фенилкетонурии хорошо изучена. Уже через год после клинического описания болезни Л. Пенроуз доказал аутосомно-рецессивный характер наследования. Ген фенилкетонурии (фенилаланингидроксилазы) расположен в длинном плече двенадцатой хромосомы. Для большинства семей возможны молекулярно-генетическая пренатальная диагностика и выявление гетерозигот. Популяционная генетика фенилкетонурии, как и большинства аутосомно-рецессивных болезней сложная. Частота заболевания в европейских странах в среднем составляет 1:10000 новорожденных, а частота гетерозигот 1:100.

**СиндромДауна.**

Рассмотрим некоторые хромосомные болезни. Синдром Дауна, трисомия по 21-й хромосоме - самая частая и наиболее хорошо изученная хромосомная болезнь. Частота рождения детей с синдромом Дауна составляет примерно 1:750 и не имеет какой-либо временной, этнической или географической разницы и родителей одинакового возраста. С возрастом (в большей степени матери и в меньшей мере отца) вероятность рождения ребенка с данной патологией существенно возрастает, и в возрасте 45 лет составляет около 3 %. Цитогенетические варианты синдрома Дауна разнообразны. Основную долю составляют случаи полной трисомии 21 как следствие нерасхождения хромосом в мейозе. Наряду с этим известны случаи регулярной трисомии, связанной с транслокацией 21-й хромосомы на другую - 21, 22, 13, 14 или 15-ю хромосому. Почти 50 % транслокационных форм наследуется от родителей носителей и 50 % - вновь возникшие мутации. Соотношение мальчиков и девочек среди новорожденных с синдромом Дауна составляет 1:1. Клиническая картина синдрома Дауна разнообразна: врожденные пороки развития, нарушения постнатального развития нервной системы, иммунодефициты и другие отклонения. Многие симптомы заметны уже при рождении ребенка и дальнейшем проявляются еще более отчетливо. Из черепно-лицевых дизморфий отмечается монголоидный разрез глаз, круглое уплощенное лицо, плоская спинка носа, крупный язык, брахицефалия, деформированные ушные раковины. Так же характерны мышечная гипотония и разболтанность суставов.

Часто диагностируются врожденный порок сердца, клинодактилия. Встречаются изменения дерматоглифики в виде четырехпальцевой, или "обезьяньей", складки на ладони, две кожные складки вместо трех на мизинце. Характерен низкий рост (на 20 см ниже среднего). Диагноз синдрома Дауна ставится на основании клинически на основании сочетания ряда симптомов. Наиболее важные из которых: уплощение профиля лица (90 %), отсутствие сосательного рефлекса (85 %), избыток кожи на шее (80 %), монголоидный разрез глаз (80 %), мышечная гипотония (80 %), разболтанность суставов (80 %), диспластический таз (70 %), деформированные ушные раковины (40 %), клинодактилия мизинца (60 %), четырехпальцевая сгибательная складка (поперечная линия) на ладони (40 %). Большое значение для диагностики имеет задержка умственного и физического развития ребенка. Задержка умственного развития может достигать степени имбицильности, а коэффициент умственного развития у разных детей широко варьируется (IQ от 25 до 75). Больные с синдромом Дауна часто болеют пневмониями, тяжело переносят детские инфекции. У них отмечается недостаток массы тела. Врожденные пороки внутренних органов и недостаточность иммунной системы часто приводят к летальному исходу в первые 5 лет жизни. Дифференциальная диагностика проводится с другими формами хромосомных аномалий и врожденным гипотиреозом. Цитогенетическое исследование показано и при подозрении на синдром Дауна и при клинически установленном диагнозе. В последнем случае это необходимо для прогноза здоровья будущих детей у родителей ребенка и их родственников. Лечебная помощь детям с синдромом Дауна многопланова и неспецифична. Врожденные пороки сердца устраняют оперативно. Постоянно проводится общеукрепляющая терапия, защита от действия вредных факторов внешней среды. Многие больные с трисомией 21 способны вести самостоятельную жизнь, овладевают несложными профессиями, создают семью.

Синдром Патау

Синдром Патау - трисомия по 13-й хромосоме, выделен в самостоятельную нозологическую форму в 1960 г. в результате генетического исследования у детей с врожденными пороками развития. Обнаружены простые и транслокационные формы трисомии 13, однако клинически и патологоанатомически они неразличимы. Частота синдрома Патау среди новорожденных составляет 1:6000. Соотношение полов при данной патологии близко 1:1. Частое осложнение при вынашивании плода с синдромом Патау - многоводие (50 %). Для заболевания характерны множественные, тяжелые пороки развития головного мозга, мозговой и лицевой частей черепа, внутренних органов. Окружность черепа обычно уменьшена, лоб скошенный, низкий; глазные щели узкие, переносье запавшее, ушные раковины низко расположены и деформированы (80 %). Типичный признак - расщелина верхней губы и неба (70 %). Всегда обнаруживаются пороки внутренних органов в разных комбинациях: пороки сердца (80 %), незавершенный поворот кишечника (40 %), кисты почек (42 %), аномалии внутренних половых органов (73 %), дефекты поджелудочной железы (43 %). Часто наблюдается полидактилия кистей (50 %) и их флексорное положение(44 %). Дети с синдромом Патау практически всегда имеют глубокую идиотию. Клиническая диагностика основывается на сочетании характерных пороков развития. Однако решающий фактор в диагностике - исследование хромосом. Цитогенетическое исследование показано во всех случаях, в том числе у умерших больных, с целью составления прогноза для будущих детей в семье. Лечебные мероприятия неспецифичны: общеукрепляющее лечение, тщательный уход, профилактика простудных и инфекционных болезней. В связи с тяжелыми врожденными пороками развития большинство детей с синдромом Патау умирают в первые недели или месяцы жизни, но некоторые больные живут до нескольких лет.

Синдром Клайнфельтера.

Синдром Клайнфельтера относится к группе полисомий по половым хромосомам. Заболевание включает в себя случаи полисомии, при которых имеется не менее двух Х-хромосом и не менее одной Y-хромосомы. Наиболее часто (примерно 1:600) встречается синдром Клайнфельтера с набором 47,XXY.Этот синдром является и наиболее типичным клинически. Варианты полисомии с большим числом Х - и Y-хромосом (XXXY,XYY,XXXXY,XXYY) встречаются редко. Присутствие Y-хромосомы определяет формирование мужского пола. До периода полового созревания мальчики развиваются почти нормально. Вызываемый добавочной Х-хромосомой генетический дисбаланс проявляется клинически в период полового созревания в виде недоразвития семенников и вторичных мужских половых признаков. Мужчины с синдромом Клайнфельтера обычно имеют высокий рост, астеническое или евнухоидное телосложение, слабое оволосение лица, подмышечных впадин и лобка. Выявляется умственная отсталость легкой и средней степени, а в четверти случаев гинекомастия. Больные бесплодны (азооспермия, олигоспермия).

**Синдром Шерешевского-Тернера.**

**Синдром Шерешевского-Тернера** - единственная форма моносомии у живорожденных. Цитогенетика синдрома разнообразна. Более половины всех больных данным синдромом имеют простую полную моносомию по Х-хромосоме (45,Х). В остальных случаях наблюдаются мозаичные формы и более редкие формы со структурными аномалиями Х-хромосом (делеция, транслокация и другие аномалии). Клинически синдром Шерешевского-Тернера проявляется следующими признаками. Со стороны половой системы отмечается либо полное отсутствие гонад (агенезия), либо гипоплазия матки и маточных труб, первичная аменорея, недостаток эстрогенов, половой инфантилизм. Встречаются различные пороки сердечно-сосудистой системы и почек. Снижения интеллекта не отмечается, однако больные обнаруживают эмоциональную неустойчивость и инфантилизм психических процессов. Внешний вид больных своеобразен. Отмечаются характерные симптомы: короткая шея с избытком кожи и крыловидными складками; в подростковом возрасте выявляется отставание в росте и развитии вторичных половых признаков; для взрослых характерны нарушения скелета, черепно-лицевые дизморфии, вальгусная девиация коленных и локтевых суставов, низкое расположение ушных раковин, диспропорции тела (укорочение ног, относительно широкий плечевой пояс, узкий таз). Рост взрослых больных на 20-30 см ниже среднего. Лечение больных с синдромом Шерешевского-Тернера комплексное и включает в себя реконструктивную и пластическую хирургию, гормональную терапию (эстрогены, гормон роста), психотерапию.

Синдром кошачьего крика.

Синдром кошачьего крика - частичная моносомия по короткому плечу 5-й хромосомы (5p-). Синдром обусловлен делецией короткого плеча 5-й хромосомы. У детей с этой хромосомной аномалией отмечается необычный плач, напоминающий требовательное кошачье мяуканье или крик. Частота синдрома достаточно велика для делеционных синдромов - 1:45000. Цитогенетически в большинстве случаев выявляется делеция с утратой от трети до половины короткого плеча 5-й хромосомы, реже наблюдается полная утрата короткого плеча. Для развития клинической картины синдрома имеет значение не величина утраченного участка, а конкретный незначительный фрагмент хромосомы. Клиническая картина синдрома довольно сильно варьируется у отдельных больных по сочетанию врожденных пороков развития органов. Наиболее характерный признак - "кошачий крик" - обусловлен изменением гортани. У большинства больных имеются те или иные изменения мозгового черепа и лица: лунообразное лицо, микроцефалия, микрогения, антимонголоидный разрез глаз, высокое небо, плоская спинка носа, деформация ушных раковин. Кроме того, встречаются врожденные пороки сердца, костно-мышечной системы и внутренних органов. Выраженность клинической симптоматики меняется с возрастом. "Кошачий крик", мышечная гипотония, лунообразность лица с возрастом исчезают, а микроцефалия выявляется более отчетливо, прогрессирует психомоторное недоразвитие, косоглазие. Продолжительность жизни больных зависит от выраженности клинической картины в целом, тяжести врожденных пороков внутренних органов (прежде всего сердца), уровня оказываемой медицинской помощи и повседневной жизни. Большинство больных умирает в первое десятилетие жизни. Во всех случаях больным и их родителям показано цитогенетическое обследование.

**3 Общие принципы лечения наследственных заболеваний**

Общие подходы к лечению наследственных болезней сходны с подходами к лечению болезней любой другой этиологии. При лечении наследственной патологии полностью сохраняется принцип индивидуализированного лечения (лечить не болезнь, а болезнь у конкретного человека). Этот принцип особенно важен, поскольку наследственные болезни обладают гетерогенностью и с одной и той же клинической картиной могут протекать разные наследственные заболевания с разным патогенезом. В зависимости от генотипа, условий пре- и постнатального онтогенеза проявления мутаций у конкретного индивида могут модифицироваться. В лечении наследственных болезней и болезней с наследственной предрасположенностью выделяют следующие направления: симптоматическое, патогенетическое, этиотропное. В основном применяются патогенетические и симптоматические методы, которые нередко задерживают течение болезни, а иногда вызывают обратное развитие симптомов. Комплексная терапия наследственных болезней включает и хирургические методы. Такие врожденные уродства и дефекты, как расщепление верхней губы, мягкого и твердого неба, вывих бедра, пилоростеноз, дивертикул пищевода, полидактилия и другие можно устранить операционно (реконструктивная хирургия). Иногда хирургические методы дополняют другие методы лечения (удаление гинекомастии при синдроме Клайнфельтера). Трансплантация органов и тканей как метод лечения наследственных болезней все больше входит в практику. Аллотрансплантация может рассматриваться как передача нормальной генетической информации пациенту с нарушенным обменом веществ. Таким образом, трансплантацию можно рассматривать как метод генной терапии (подробнее метод генной терапии рассмотрен ниже). Такой подход предполагает пересадку клеток, тканей и органов, имеющих нормальную ДНК, для продукции активных ферментов или других продуктов гена у реципиента. Аллотрансплантация выполняется при разных наследственных болезнях и позволяет непрерывно восполнять недостаток ферментов, гормонов или предохранять орган от функциональных нарушений, обусловленных мутацией структурного гена. Примером может служить трансплантация надпочечников при адренокортикальной недостаточности, пересадка сердца при первичной кардиомиопатии. Огромные возможности хирургического лечения наследственных болезней, используются еще не в полной мере. В этом плане весьма перспективны микрохирургия и эндоскопическая хирургия.

**Симптоматическое лечение** применяется практически при всех наследственных болезнях, даже тогда, когда врач располагает методами патогенетической терапии. Для многих форм наследственной патологии симптоматическое лечение - единственно возможное. Лекарственная симптоматическая терапия - наиболее часто используемый метод. Например, симптоматическая терапия миопатии включает в себя - витамины С, В, антихолинэстеразные препараты, АТФ, аминокислоты, анаболические гормоны и другие средства, способствующие улучшению метаболизма в мышцах. Успехи этого раздела терапии связаны с прогрессом фармакологии, обеспечивающим все более широкий выбор лекарств. Вместе с тем расшифровка патогенеза каждой болезни позволяет понять причину возникновения симптома, а на этой основе становиться возможной более тонкая лекарственная коррекция. Симптоматическое лечение включает в себя не только терапию лекарственными средствами. Многие физические методы лечения (климатотерапия, бальнеолечение, разные виды электротерапии, теплолечение) применяются при наследственных болезнях нервной системы, обмена веществ, заболеваниях скелета. У больных после курсов такой терапии улучшается самочувствие, увеличивается продолжительность жизни. Практически при всех наследственных болезнях показано физиотерапевтическое лечение. Например, лекарственная терапия муковисцидозе постоянно дополняется многообразными физиотерапевтическими процедурами (ингаляции, массаж и другие). К симптоматическому можно отнести рентгенорадиологическое лечение при наследственно обусловленных опухолях. Симптоматическое лечение (особенно лекарственное и диетическое) широко применяется и будет использоваться в будущем наряду с самым совершенным патогенетическим и этиотропным лечением наследственных болезней.

**4 Виды профилактики наследственных заболеваний**

**Профилактика наследования заболеваний в здравоохранении**

Широкое распространение планирования семьи в развитых странах делает чрезвычайно важным вопрос об исходе каждой беременности. В связи с этим профилактика наследственных болезней должна занимать ведущее место в системе здравоохранения. Различают следующие виды профилактики наследственной патологии: первичная, вторичная и третичная профилактика.

Под **первичной профилактикой** понимают такие действия, которые должны предупредить рождение больного ребенка. Это реализуется через планирование деторождения путем выбора оптимального репродуктивного возраста, который для женщин составляет 21-35 лет (более ранние и поздние беременности увеличивают вероятность рождения ребенка с врожденной патологией и хромосомными болезнями), и отказа от деторождения в случаях высокого риска наследственной и врожденной патологии (в том числе при браках с кровными родственниками и гетерозиготными носителями патологического гена). Около 20 % всех наследственных болезней в каждом поколении - болезни, обусловленные новыми мутациями. В связи с этим важным элементом профилактики является жесткий контроль содержания мутагенов и тератогенов в окружающей среде.

**Вторичная профилактика** осуществляется путем прерывания беременности в случае высокой вероятности заболевания плода или пренатально диагностированной болезни. Прерывание производится только с согласия женщины и в установленные сроки. Прерывание беременности - решение явно не самое лучшее, к сожалению, в настоящее время оно является единственным практически пригодным при большинстве тяжелых и смертельных генетических дефектов.

Под **третичной профилактикой** наследственной патологии подразумевают коррекцию проявления патологических генотипов. С ее помощью можно добиться полной нормализации или снижения выраженности патологического процесса. Предотвращение развития наследственного заболевания включает в себя комплекс лечебных мероприятий, которые можно осуществлять внутриутробно или после рождения. В данном случае профилактические мероприятия тесно связаны с лечением наследственных болезней, и четкой границы между ними нет.

**5 Значение наследственной предрасположенности**

Болезни с наследственной предрасположенностью - большая нозологически разнообразная группа заболеваний, развитие которых обусловлено взаимодействием определенных наследственных факторов (мутации, сочетания генов) и факторов среды. В основе наследственной предрасположенности лежит широкий полиморфизм человеческой популяции по ферментам, структурным и транспортным белкам, антигенам, обеспечивающий генетическую уникальность каждого человека. Это генетическое разнообразие выражается не только в физических отличиях, но и в реакциях организма на патологические факторы окружающей среды. Болезни с наследственной предрасположенностью возникают у лиц с соответствующим "предрасполагающим" генотипом при провоцирующем действии факторов среды. Наследственная предрасположенность к болезни может иметь моногенную и полигенную основу. Генетическая основа моногенно обусловленных форм наследственной предрасположенности составляют мутации отдельных генов. Но для патологического проявления этих мутаций обязательно необходимо действие внешнесредового фактора (или нескольких факторов), который обычно можно точно идентифицировать. Учитывая важную роль среды в проявлении таких заболеваний, их рассматривают как патологические реакции на различные внешние воздействия, в основе которых лежит наследственная недостаточность некоторых ферментов (цитохром Р450, холинэстераза сыворотки, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа, лактаза, ингибиторы протеаз). Например, у человека описана мутация, обусловливающая патологическую реакцию на загрязнение атмосферы, которая проявляется в раннем развитии эмфиземы легких (в возрасте 30-40 лет). Нежелательные реакции у генетически предрасположенных индивидов могут вызывать определенные пищевые продукты. Известна непереносимость молочного сахара - лактозы. У лиц с этим дефектом после употребления молока возникает ощущение дискомфорта в кишечнике и понос. Суть дефекта сводится к отсутствию выработки лактазы в кишечнике, в результате чего не расщепляется лактоза, что создает условия для размножения гнилостной микрофлоры. Мутантные формы гена лактазы широко распространены у восточных народов, среди американских индейцев и афроамериканцев. Некоторые дети страдают целиакией - синдромом нарушения полостного пищеварения в связи с непереносимостью глютена (белок пшеницы и других злаков). Дети начинают тяжело болеть, как только начинается прикорм манной кашей. Без продуктов из пшеницы такие дети развиваются нормально. Моногенные формы наследственной предрасположенности наследуются, как правило, по аутосомно-рецессивному или по Х-сцепленному рецессивному типу.

**Полигенная наследственная предрасположенность** определяется сочетанием аллелей нескольких генов. Именно их комбинация предрасполагает к болезням. Свой патологический потенциал они проявляют вместе с комплексом нескольких внешнесредовых факторов. Это мультифакториальные заболевания. Соотношение генетических и средовых факторов различно не только для данной болезни, но и для каждого больного. Болезни с наследственной предрасположенностью можно разделить на три группы: врожденные пороки развития (гидроцефалия, расщелина губы и неба, вывих бедра, спинномозговая грыжа); психические и нервные болезни (шизофрения, эпилепсия, рассеянный склероз) и соматические болезни среднего возраста (псориаз, бронхиальная астма, гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца). Для проявления болезней с наследственной предрасположенностью необходимо конкретное сочетание наследственных и внешних факторов. Чем больше будут выражены наследственная предрасположенность и больше вредных воздействий среды, тем выше вероятность заболевания и тяжесть течения. При слабой наследственной предрасположенности и невыраженных неблагоприятных факторах организм успешно поддерживает гомеостаз и болезнь не развивается, но при усилении неблагоприятных воздействий определенный процент лиц все же заболеет. При большей выраженности генетической предрасположенности, при тех же факторах среды болезнь проявится раньше и тяжелее. Кроме того, клиническая картина болезней с наследственной предрасположенностью имеет принципиальное отличие от таковой при других формах наследственной патологии. В отличии, например, от генных болезней, при которых всех членов семьи пробанда можно разделить на здоровых и больных, клиническая картина болезней с наследственной предрасположенностью имеет непрерывные клинические переходы в пределах одной и той же нозологической формы. Механизмы популяционной распространенности таких болезней во времени сложны, поскольку в популяции могут меняться и факторы среды и генетическая предрасположенность. Механизмы развития мультифакториальных заболеваний во многом неясны. Учитывая, что ключевыми для гомеостаза являются ограниченное количество биохимических процессов, можно ожидать преимущественного участия в подверженности разным заболеваниям какого-то числа одних и тех же генов. Эти гены могут быть из разных систем - полигенные системы предрасположенности. Все многообразие клинических вариантов мультифакториальных заболеваний отражает количественное накопление полигенных факторов предрасположенности, взаимодействующих с разными по силе факторами среды.

**6 Характеристики генных болезней**

В организме в целом взаимосвязь патогенетических процессов проявляется сочетано на молекулярном, клеточном и организменном уровнях. Патологический процесс, запущенный первичным эффектом мутантного аллеля, приобретает целостность с закономерными индивидуальными вариациями в зависимости от генотипа организма и условий среды. Патогенез любой наследственной болезни у разных индивидов, хотя и сходен по первичным механизмам и этапам, формируется строго индивидуально. Общие характеристики клинической картины генных болезней обусловлены принципами экспрессии, репрессии и взаимодействия генов. В тоже время, в одном заболевании наблюдать все общие черты в полном объеме невозможно. Знание общих черт генных болезней позволит врачу заподозрить наследственную болезнь даже в спорадическом случае. Выделяют три главные характеристики генных болезней:

* особенности клинической картины;
* клинический полиморфизм;
* генетическая гетерогенность.

Особенностями клинической картины являются:

многообразие проявлений (патологическим процессом затрагивается несколько органов уже на первичных этапах формирования болезни);

различный возраст начала болезни;

прогредиентность клинической картины и хроническое течение;

обуславливающая инвалидность с детства и сокращенную продолжительность жизни.

Для данной группы болезней вовлечение в патологический процесс многих органов и тканей обусловлено тем, что первичный дефект локализован в клеточных и межклеточных структурах многих органов. Например, при наследственных болезнях соединительной ткани нарушен синтез специфического для каждой болезни белка той или иной волокнистой структуры. Поскольку соединительная ткань есть во всех органах и тканях, то и многообразие клинической симптоматики, при этих болезнях - следствие аномалии соединительной ткани в различных органах. Другая особенность - варьирующий возраст. Для этой группы заболеваний возраст начала практически нелимитирован: от ранних стадий эмбрионального развития (врожденные пороки) до пожилого возраста (болезнь Альцгеймера). Биологическая основа варьирующего возраста начала генных болезней заключается в строго временных закономерностях онтогенетической регуляции экспрессии генов. Причинами разного возраста начала одной и той же болезни могут быть индивидуальные характеристики генома больного. Действие других генов на проявление эффекта мутантного гена может менять время развития болезни. Небезразличны для времени начала действия патологических генов и условия среды, особенно во внутриутробном периоде. Обобщенные данные о сроках клинической манифестации генных болезней свидетельствуют, что 25 % всех генных болезней развивается внутриутробно, за первые три года жизни проявляется еще почти 50 % генных болезней. Для большинства генных болезней характерны прогредиентность клинической картины и хроническое затяжное течения с рецидивами. Тяжесть болезни "усиливается" по мере развития патологического процесса. Первичная биологическая основа этой характеристики - непрерывность функционирования патологического гена (либо отсутствие его продукта). К этому присоединяются вторичные процессы (воспаление, дистрофии, нарушения обмена веществ, гиперплазии), которые усиливают патологический процесс. Большинство генных болезней протекает тяжело, приводит к инвалидизации в детском возрасте и сокращает продолжительность жизни. Чем более важное место занимает моногенно детерминируемый процесс в обеспечении жизнедеятельности, тем тяжелее в клиническом плане проявление мутации.

Вариабельность сроков начала заболевания.

Указанная выше вариабельность сроков начала заболевания, выраженности симптоматики, продолжительности одной и той же болезни, а также толерантность к терапии объединяются понятием клинический полиморфизм. Генетические причины клинического полиморфизма могут быть обусловлены не только патологическим геном, но и генотипом в целом, то есть генотипической средой в виде генов-модификаторов. Геном в целом функционирует, как хорошо скоординированная система. Вместе с патологическим геном индивид наследует от родителей комбинации других генов, которые могут усиливать или ослаблять действие патологического гена. Кроме того, в развитии генной болезни, как и любого наследственного признака, имеет значение не только генотип, но и внешняя среда. Этому положению есть много доказательств из клинической практики, например, симптоматика фенилкетонурии у ребенка более тяжелая, если во время его внутриутробного развития в рационе матери было много продуктов, богатых фенилаланином.

Генетическая гетерогенность.

Кроме того, существует понятие генетической гетерогенности, маскирующееся под клинический полиморфизм. Генетическая гетерогенность означает, что клиническая форма генной болезни может быть обусловлена мутациями в разных генах, кодирующих ферменты одного метаболического пути, или разными мутациями в одном гене, приводящими к возникновению разных его аллелей (множественные аллели). Фактически в этих случаях речь идет о разных нозологических формах, с этиологической точки зрения объединенных в одну форму в связи с клиническим сходством фенотипа. Явление генетической гетерогенности носит общий характер, его можно назвать уже правилом, поскольку оно распространяется на все белки организма, включая не только патологические, но и нормальные варианты. Расшифровка гетерогенности генных болезней интенсивно продолжается в двух направлениях - клиническом и генетическом. Анализ фенотипа (клинической картины болезни) - первый этап в расшифровке генетической гетерогенности. Чем точнее изучен фенотип, тем больше возможностей в открытии новых форм болезней, в подразделении изучаемой формы на несколько нозологических единиц. Наиболее полную информацию о гетерогенности клинической формы болезни дает применение современных методов анализа генов человека (метод ДНК-зондов). Отнесение гена к одной или разным группам сцепления, локализация гена, его структура, сущность мутации - все это позволяет идентифицировать нозологические формы. Концепция генетической гетерогенности генных болезней открывает много возможностей в понимании сущности отдельных форм и причин клинического полиморфизма, что крайне важно для практической медицины (правильная диагностика, выбор метода лечения, медико-генетическое консультирование).

Муковисцидоз.

Муковисцидоз (кистозный фиброз) - это аутосомно-рецессивное заболевание, в основе патогенеза которого лежит нарушение транспорта ионов натрия и хлора через клеточные мембраны. Ген муковисцидоза детерминирует синтез белка, называемого муковисцидозным регулятором проводимости. Патогенез болезни обусловлен отсутствием синтеза первичного продукта гена (трансмембранного регулятора), вследствие чего нарушается транспорт хлоридов в эпителиальных клетках. Это приводит к избыточному выведению хлоридов и гиперсекреции густой слизи в клетках эндокринной части поджелудочной железы, эпителии бронхов, слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. Выводные протоки поджелудочной железы закупориваются, образуются кисты. Гиперпродукция слизи в бронхах ведет к закупорке мелких бронхиальных ветвей, что создает условия для присоединения инфекции. Подобные процессы развиваются и в других железах организма.

Клинические формы.

Клинически болезнь проявляется в четырех формах (мекониевый илеус новорожденных, кишечная, бронхолегочная и смешанная) с большим размахом клинического полиморфизма. Мекониевый илеус новорожденных - врожденная форма болезни, характеризуется избыточным заполнением кишечника густым миконием к моменту рождения с развитием клиники кишечной непроходимости, требующей оперативного пособия. Врожденная форма встречается редко (не более 1 %). Кишечная форма обусловлена недостаткам панкреатических ферментов, что приводит к нарушению полостного пищеварения. Клиника разворачивается в раннем детском возрасте. Нарушение пищеварения ведет к диарее, гипотрофии, отставанию в развитии. Со временем в патологический процесс вовлекается печень (жировая инфильтрация, холестатический гепатит, цирроз). Частота кишечной формы составляет 5-10 %. \Бронхолегочная форма (15-20 % всех больных) обусловлена гиперпродукцией мокроты и клинически проявляется в виде бронхообструктивного синдрома. Нарушение дренажной функции бронхов создает предпосылки для возникновения хронического инфекционно-воспалительного процесса. В дальнейшем формируются бронхоэктазы, эмфизема, пневмосклероз и легочное сердце. Смерть больных наступает в результате тяжелой дыхательной и сердечной недостаточности. \Наиболее распространенной (около 70 % всех больных) является смешанная (легочно-кишечная) форма. При этом варианте в клинической картине наблюдаются симптомы характерные для кишечной и бронхолегочной форм с разной степенью выраженности.

Диагностика муковисцидоза основана на клинической картине, результатах биохимического анализа и исследования на электролиты (ионы натрия и хлора) секрета потовых желез. В диагностически неясных случаях используют молекулярно-генетическую технологию. Генетика муковисцидоза изучена всесторонне. Ген ответственный за развитие заболевания локализован в седьмой хромосоме, его размер составляет 250000 пар нуклеотидов. В гене обнаружено около 900 мутаций, из которых около 250 дают патологический эффект. Географические и этнические различия в частоте заболевания и его вариантах значительны. В Европе частота муковисцидоза составляет в среднем 1:2500 новорожденных. Частота гетерозигот составляет до 5 % населения. В тоже время муковисцидоз редко встречается в восточных популяциях и у африканского населения. Прогноз при муковисцидозе всегда серьезный. Больному постоянно требуется медицинское наблюдение. Благодаря эффективной антибактериальной терапии, лаважу бронхоальвеолярной системы и применению панкреатических ферментов продолжительность жизни больных достигает 30 лет. Молекулярно-генетическая диагностика муковисцидоза и носительства соответствующего гена возможна на основе полимеразной цепной реакции. Пренатальная диагностика муковисцидоза вошла в широкую практику и проводится в крупных медико-генетических центрах.

**7 Критерии разных типов наследования**

Аутосомно-доминантный тип наследования.

Основные критерии разных типов наследования следующие. При аутосомно-доминантном типе наследования мутантный ген реализуется в признак в гетерозиготном состоянии, то есть для развития болезни достаточно унаследовать мутантный аллель от одного из родителей. Для этого типа наследования (как для аутосомного типа в целом) характерна равная вероятность встречаемости данного признака, как у мужчин, так и у женщин. Большинство болезней этого типа при проявлении у гетерозигот не наносят серьезного ущерба здоровью человека, и в большинстве случаев не влияют на репродуктивную функцию. Гомозиготы же, как правило, нежизнеспособны.Болезнь встречается в каждом поколении. Так как у больного родителя мутантный ген локализован в половине гамет, которые могут быть оплодотворены в равной степени с нормальными клетками, вероятность возникновения болезни у детей 50 %. Однако, анализируя родословные, необходимо помнить о возможности неполного пенетрирования доминантного аллеля, обусловленного взаимодействием генов или факторами среды. Все фенотипически здоровые дети будут здоровы и генетически, если пенетрантность мутантного гена полная. В случае низкой пенетрантности в некоторых поколениях патологические признаки не проявляются. Необходимо также отметить, что некоторые заболевания проявляются не с момента рождения, а лишь в определенном возрасте. Это создает определенные трудности для установления типа наследования. Наиболее часто в клинической практике встречаются следующие болезни с аутосомно-доминантном типом наследования: нейрофиброматоз (болезнь Реклингхаузена), синдром Марфана (пенетрантность около 30 %), миотическая дистрофия, хорея Гентингтона, синдром Элерса-Данло.

Аутосомно-рецессивный вид наследования.

При аутосомно-рецессивном типе наследования мутантный ген реализуется в признак в гомозиготном состоянии. Гетерозиготы клинически не отличаются от здоровых лиц. У фенотипически здоровых родителей, но имеющих рецессивный ген патологического признака, вероятность рождения больных детей составит 25 %, еще 25 % будут здоровы и фенотипически и генетически, а оставшаяся половина окажутся гетерозиготными носителями патологического признака, как и их родители. Вероятность заболевания мальчиков и девочек одинаковая. В родословной при аутосомно-рецессивном наследовании заболевание может проявляться через одно или несколько поколений. Браки гетерозигот (здоровых) с гомозиготами (больными) встречаются в основном среди кровнородственных браков. Вероятность рождения больных детей при этом возрастает до 50 %. Браки, когда оба родителя гомозиготны достаточно редки. Все дети в этих семьях будут гомозиготами, а потому больными. Таким образом, частота возникновения болезней, наследуемых по аутосомно-рецессивному типу, зависит от концентрации рецессивного гена в популяции и находится в прямой зависимости от степени распространения мутантного гена. Особенно повышается частота рецессивных наследственных болезней в изолятах и среди населения с высоким процентом кровнородственных браков. Наиболее типичными болезнями с аутосомно-рецессивным типом наследования являются муковисцидоз, фенилкетонурия, галактоземия, адреногенитальный синдром, мукополисахаридозы.

Особенности болезней, сцепленных с полом, обусловлены тем, что у женщин две Х-хромосомы, а у мужчин одна. Женщина получает две свои Х-хромосомы и соответствующие гены, как от отца, так и от матери, а мужчина наследует свою единственную Х-хромосому только от матери. Женщина, унаследовав от одного из родителей патологический ген, является гетерозиготной, а мужчина - гемизиготный, поскольку гены, расположенные в Х-хромосоме не имеют аллелей в Y-хромосоме. В связи с этим признаки, наследуемые по Х-сцепленному типу, встречаются в популяции с разной вероятностью у мужского и женского пола. Наследование, сцепленное с половыми хромосомами, бывает доминантным и рецессивным (чаще рецессивным). При доминантном Х-сцепленном наследовании болезнь в два раза чаще встречается у женщин в связи с большей возможностью получения патологического аллеля либо от отца, либо от матери. Мужчины могут наследовать этот ген только от матери. Женщины, при этом типе наследования, передают патологический признак в равной степени и дочерям и сыновьям. Мужчина в случае доминантного мутантного гена сцепленного с Х-хромосомой, патологический признак передает всем дочерям, так как они получают Х-хромосому, сыновья же оказываются здоровыми, так как Х-хромосома от отца им не передается. В среднем женщины болеют менее тяжело, чем мужчины. Кроме того, болезнь более вариабельна по клиническому течению у гетерозиготных женщин. По Х-сцепленному доминантному типу наследуется D-резистентный рахит (наследственная гипофосфатемия). При некоторых заболеваниях наблюдается гибель мужчин-гемизигот на ранних стадиях онтогенеза (синдром недержания пигмента, синдром Гольца-Горлина, рото-лице-пальцевой синдром). Тогда в родословных среди пораженных должны быть только женщины, в потомстве которых отношение больных дочерей, здоровых дочерей и здоровых сыновей равно 1:1:1.

При Х-сцепленном рецессивном типе наследования болезнь преимущественно проявляется у гемизиготных мужчин. Женщины практически всегда гетерозиготны и по этому фенотипически здоровы и являются носительницами. Болезнь у женщин проявляется лишь в гомозиготном состоянии, вероятность чего велика при близкородственных браках. Чаще встречается брак фенотипически здоровых родителей, когда мать является гетерозиготным носителем мутантного гена. В такой семье болезнь передается половине сыновей. Дочери же фенотипически здоровы, но половина из них представляет гетерозиготных носителей мутантного гена. К Х-сцепленным рецессивным болезням относятся гемофилия, мышечная дистрофия Дюшена-Беккера, дальтонизм, синдром Хантера.

Особенности Y-сцепленного наследования обусловлены наличием Y-хромосомы только у представителей мужского пола. Действие гена, локализованного в Y-хромосоме, обнаруживается только у мужчин и передается по мужской линии из поколения в поколение от отца к сыну. По такому типу у человека наследуется гипертрихоз ушной раковины. Кроме того, в Y-хромосоме локализуется еще ряд генов: детерминирующий развитие семенников, отвечающий за сперматогенез (фактор азооспермии), контролирующий интенсивность роста тела, конечностей и зубов.

Митохондриальный вид наследования.

В последнее время выделяется еще один тип наследования - митохондриальный. Митохондрии передаются с цитоплазмой яйцеклеток. Спермии не имеют митохондрий, поскольку цитоплазма элиминируется в процессе созревания мужских половых клеток. В яйцеклетке содержится около 25000 митохондрий. Каждая митохондрия содержит кольцевую хромосому. Генные мутации в митохондриальной ДНК обнаружены при атрофии зрительного нерва Лебераф, митохондриальных миопатиях, прогрессирующих офтальмоплегиях. Болезни, обусловленные данным типом наследственности, передаются от матери и дочерям, и сыновьям в равной степени. Больные отцы болезнь не передают ни дочерям, ни сыновьям.

Виды хромосомных патологий.

Хромосомные болезни - большая группа врожденных заболеваний обусловленных изменением структуры отдельных хромосом или их количества в кариотипе и характеризующихся множественными пороками развития. Два разных типа мутаций (хромосомные и геномные) составляющих основу этих заболеваний объединяют понятием "хромосомные аномалии". Данное направление в медицине включает в себя не только хромосомные болезни, но и внутриутробную патологию (спонтанные аборты, выкидыши), а также соматическую патологию (лейкозы, лучевая болезнь). На сегодняшний день известно около 1000 хромосомных аномалий, из которых более 100 форм описаны в виде синдромов.

Этиологическим фактором хромосомных болезней являются все виды хромосомных мутаций (делеции, дупликации, инверсии, транслокации) и некоторые генные мутации (тетраплоидия, триплоидия и анэуплоидия). При этом из всех вариантов анэуплоидий у человека встречаются только трисомии по аутосомам, полисомии по половым хромосомам (три -, тетра - и пентасомии), а из моносомий встречается только моносомия Х.

Классификация хромосомной патологии базируется на нескольких принципах, учитывая которые можно дать точную характеристику форме заболевания у обследуемого индивида и его варианты. Первый принцип - этиологический, подразумевает характеристику хромосомной или геномной мутации с учетом конкретной хромосомы. Форма хромосомной аномалии определяется типом геномной или хромосомной мутации с одной стороны, и индивидуальной хромосомой - с другой. Таким образом, имеет значение то, какая структура вовлечена в патологический процесс (хромосома, сегмент) и в чем состоит генетическое нарушение (недостаток или избыток генетического материала). Клиническая картина не имеет существенного значения, поскольку при разных хромосомных аномалиях имеется большая общность нарушений развития. Второй принцип состоит в определении типа клеток, в которых произошла мутация (в гаметах или зиготе). Гаметические мутации ведут к полным формам хромосомных болезней, при которых все клетки организма несут унаследованную аномалию. Для диагностики такого заболевания достаточно проанализировать кариотип клеток какой-нибудь ткани. Если же мутация возникает в зиготе или на ранних стадиях дробления в одном из бластомеров, то развивается организм с клетками разной генетической (хромосомной) конституцией и формируется мозаичная форма болезни. Мозаичные формы могут совпадать по клинической картине с полными формами в случае, если число мутантных клеток составляет не менее 10 %. Диагностика мозаичных хромосомных болезней весьма трудоемка, поскольку требует изучения кариотипа большого числа клеток из разных тканей. Третий принцип - выявление поколения, в котором возникла мутация. Необходимо установить является эта аномалия спорадическим случаем (возникла в гаметах здоровых родителей) или это наследуемая форма. Наследуемой хромосомная патология будет в тех случаях, когда мутация присутствует во всех клетках организма, в том числе и в гонадах. Чаще родители имеют нормальный кариотип, а появление больного потомства является результатом мутации, возникшей в одной из гамет.

Суммируя вышеизложенное можно сделать вывод, что для точной диагностики необходимо определить тип мутации, вовлеченную хромосому, форму патологии (полная или мозаичная) и место в ряду поколений (спорадический случай или наследуемая форма). Такая диагностика возможна только при цитогенетическом исследовании, проводимом у пациента и его родственников.

Патогенез.

Несмотря на хорошую изученность клиники и цитогенетики хромосомных болезней, их патогенез неясен даже в общих чертах. Предполагается, что хромосомные аномалии вызывают нарушение общего генного баланса, результатом чего является декоординированность в работе генов и расстройства регуляции на всех стадиях онтогенеза. Однако несбалансированность генотипа - это скорее условие, а не звено патогенеза. Общая схема развития сложных патологических процессов (биохимических и клеточных), реализующих хромосомные аномалии в фенотип (клиническую картину) болезни, не разработана. Учитывая изменение количества генетического материала можно сделать вывод, что патологические эффекты связаны и изменением числа структурных генов, кодирующих синтез белка (при трисомии их число увеличивается, при моносомии уменьшается). Однако изменение числа аллелей гена не всегда вызывает пропорциональное изменение продукции соответствующего белка. Кроме того, при хромосомных болезнях всегда существенно меняется активность других ферментов и белков, гены которых локализованы на не вовлеченной в дисбаланс хромосоме. Обнаруженные при данных заболевания биохимические отклонения (изменение активности ферментов и прочее) трудно связать фенотипическими характеристиками на органном и системном уровнях. На сегодняшний день успешно можно лишь проводить сопоставление клинического фенотипа болезни с цитогенетическими изменениями. Общим для всех форм хромосомных болезней является множественность поражений. Это черепно-лицевые дизморфии, врожденные пороки развития внутренних органов и частей тела, замедленные рост и развитие организма, умственная отсталость, и другие системные нарушения. Всего при каждой болезни наблюдается от 30 до 80 различных нарушений и отклонений от нормы. Патогенез хромосомных болезней развертывается в раннем внутриутробном и продолжается в постнатальном периоде. Множественные врожденные пороки развития формируются в раннем эмбриогенезе, что и объясняет некоторую общность клинической картины разных хромосомных болезней. Клинический полиморфизм хромосомных болезней обусловлен генотипом организма, степени мозаичности по мутантным клеткам и условиями среды. Вариации в проявлении заболевания могут быть очень широкими: от летального исхода до незначительных нарушений (например, около 70 % случаев трисомии 21 заканчивается внутриутробной гибелью, в 30 % рождаются дети с синдромом Дауна разнообразной клинической картиной). Клиническое сопоставление полных и мозаичных форм показывает, что мозаичные формы протекают легче, что вероятно обусловлено присутствием нормальных клеток компенсирующих генетический дисбаланс.