### Патологическая наследственность.

### Роль наследственности в патологии.

У многих народов издавна запрещены браки между близкими родственниками, так как потомство может рождаться неполноценным, а иногда даже нежизнеспособным.

Однако лишь в наше время, благодаря развитию генетики сущность болезней, передающих по наследству, стала намного яснее.

У человека, как у всех высших животных, по наследству передаются не только внешние признаки (цвет глаз, волос, форма лица, носа, телосложения и др.), но и тип высшей нервной деятельности. Данные современной генетики показывают, что если изменить условия, в которых развивается организм, то может измениться и ряд его свойств.

В первую очередь это относится к особенностям обмена веществ вследствие изменившихся условий окружающей среды. При этом некоторые приобретённые свойства организма могут передаваться по наследству.

Способность передавать положительные свойства организма по наследству из поколения в поколение используют, например, для выведения новых сортов растений, домашнего скота.

Вопрос о механизмах передачи наследственных признаков очень сложный. Знания в этой области углубляются по мере развития науки.

Наиболее признанной является хромосомная теория наследственности.

В курсе биологии учащиеся изучали закономерность деления клеток. В каждом организме при митозе постоянно образуется одинаковое число хромосом. Так, в клетках тканей человека их число равно – 46, голубя – 16, лягушки – 24 и т.д. В зрелых половых клетках хромосом вдвое меньше. Но при слиянии двух зрелых половых клеток образуется нормальное количество хромосом, характерное для данного вида животного.

При оплодотворении сливаются мужская и женская половые клетки, которое заканчивается формированием организма.

В настоящее время общая структура хромосом изучена. Они состоят из дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) и белка гистона.

Участки хромосом, ответственные за передачу определенных наследственных признаков, названы генами. Они образованы из ДНК. Гистоны контролируют активность генов.

За создание модели структуры генетического материала учёным Дж. Уотсону и Ф. Крику в 1962 году была присуждена Нобелевская премия.

На генах, как на матрицах, происходит синтез рибонуклеиновой кислоты (РНК).

РНК несёт информационную функцию – из ядра она переходит в цитоплазму клетки и обеспечивает в дальнейшем синтез белка. В клетках имеется большое количество ферментов. Ферменты также имеют белковую структуру. Каждый ген, через информационную РНК, контролирует синтез одного из ферментов и, через этот фермент, влияет на функцию клетки.

Следовательно, в синтезе белка и передаче наследственных признаков принимает участие система ДНК – РНК – фермент.

Пока трудно определить, какой ген несёт ответственность за передачу определенного признака, хотя в этом отношении исследователями сделан большой шаг вперёд.

В настоящее время, например, известно, что если в наборе генов происходит мутация (изменение структуры гена), то изменяется соответствующий фермент, и отдельные свойства потомства. Это проверено в опытах по выращиванию одного из быстро размножающихся видов плесени и других опытах.

Известно, что у людей мутации некоторых генов нарушают определённые этапы обмена веществ, что может вызвать тяжёлые расстройства здоровья. Также известно, что нарушения структуры хромосом соответствуют определённым врождённым дефектам развития. Установлено, что даже небольшие дозы рентгеновского облучения вызывают появление аномалий в хромосомах эмбриональных клеток человека.

В опытах на животных показано значение ионизирующей радиации в изменении наследственных свойств, в появлении патологической наследственности. Этим объясняются увеличение числа детей, родившихся с уродствами, рост заболеваемости лейкозами людей, подвергшихся действию ионизирующей радиации, в частности жителей японских городов Хиросимы и Нагасаки после атомной бомбардировки.

Экспериментально разработаны методы воздействия на те или иные хромосомы, позволяющие менять наследственные признаки.

В последние годы в официальную номенклатуру болезней введены наследственные и хромосомные болезни. Теперь изучены закономерности передачи по наследству многих аномалий развития и предрасположений к болезням. Причины болезней связаны, чаще всего с возникновением патологических мутаций. Под влиянием воздействий, получивших название мутагенов, изменяется структура гена (генная мутация), а затем изменённый ген передается по наследству и при определенных условиях болезнь проявляется у потомства.

Мутации могут происходить и на уровне всего хромосомного комплекса; при этом может изменяться число хромосом (хромосомная мутация). Эту группу наследственных изменений относят к хромосомным болезням.

Передача наследственных признаков, возникающих в результате генных мутаций, может осуществляться по различным типам, в том числе может быть связана с половыми хромосомами.

Наследование признаков может быть доминантным и рецессивным.

Доминантным называют такое наследование, при котором ген обязательно проявляет свои свойства и формирует соответствующий патологический признак. По доминантному признаку наследуются синдактилия (сращение пальцев рук), полидактилия (увеличение числа пальцев), ахондроплазия (укорочены руки и ноги, в пропорции к туловищу), множественный нейрофиброматоз (болезнь Реклингхаузена), врождённая атрофия слухового нерва и некоторые другие, редко встречающие болезни.

Рецессивным называют такое наследование, при котором ген, определяющий формирование какого-либо признака, не проявляется в присутствии другого гена, имеющего аналогичное расположение в парной хромосоме (аллель). Может существовать скрытое носительство мутантного гена.

Заболевание может возникнуть у потомства от брака, когда оба родителя являются носителями такого гена. Особое значение в этом отношении имеют браки между близкими родственниками.

К аномалиям, передающимся по рецессивному признаку, относятся заячья губа (расщелина губы), волчья пасть (расщелина нёба), микроцефалия (недоразвитие полушарий головного мозга), ихтиоз (образование на коже грубых очагов ороговения – «рыбья чешуя), некоторые дефекты белкового обмена.

Некоторые рецессивные наследственные болезни вызваны патологическими генами, «сцеплениями с полом», т.е. с половыми хромосомами.

В настоящее время известно около 60 таких заболеваний. Наиболее известными из них являются гемофилия и дальтонизм.

Хромосомные болезни выделяют в специальную группу. Они возникают в результате изменения числа хромосом. При созревании незрелых половых клеток – гамет гомологичные хромосомы должны расходиться в разные клетки. При нерасхождении одной из пар хромосом в яйцеклетку может попасть добавочная хромосома или, наоборот, отмечается недостаток хромосом. Организмы, развивающиеся при слиянии таких гамет – зигот, будут содержать нарушенный набор хромосом во всех клетках организма. Отсутствие Х-хромосомы в зиготе(0) вызывает гибель плода. При кариотипах XXY, X0, XXX – плод жизнеспособен, но развитие организма протекает с различными отклонениями от нормы. Это редкие, встречающиеся у детей пожилых матерей, формы патологии. Они изучены в последние годы кариологическими методами (исследование хромосомного набора в клетках).

### «Болезни, передаваемые по наследству»

**Хромосомные болезни**

Они характеризуются изменением структуры и числа хромосом. Частота их среди новорожденных составляют около 1 процента. Грубые аномалии хромосом несовместимы с жизнью и являются частой причиной самопроизвольных абортов, выкидышей и мертворождений.

Различают группы хромосомных болезней, обусловленных аномалиями половых хромосом и неполовых хромосом (аутосом).

К аномалиям половых клеток относят, например, синдром Шерешевского-Тернера, который характеризуется в периоде новорожденности выраженными отеками задней поверхности рук и ног, исчезающим через несколько месяцев. На шее и на локтевых сгибах отмечается избыток кожи, которая собирается в выраженные складки – так называемые крыловидные складки. С возрастом выявляются отставания в росте. К периоду полового созревания проявляются признаки полового инфантилизма с задержкой развития вторичных половых признаков и явлениями первичной аменорей.

К аномалиям неполовых хромосом относят болезнь Дауна. Характеризуется типичным лицом (близко расположенные глаза с монголоидным разрезом и эпикантом; большой не помещающийся во рту язык; характерная форма носа), глубокой умственной отсталостью в сочетании с добродушием, эмоциональностью, любвеобильностью; задержкой моторного развития, мышечной гипотонией вследствие нарушения обмена триптофана, низким ростом, умеренной тучностью, короткими конечностями с короткими широкими ладонями, стопами, пальцами. Пятый палец руки не достигает основания ногтевой фаланги четвертого; выражены сандалевидная щель, брахицефалия; шея короткая, толстая уши низко расположены, в раннем возрасте очень маленькие, почти круглые или квадратные, у 50-и процентов больных обнаруживают врожденные пороки сердца; часто встречаются аномалии развития желудочно-кишечного тракта.

У мальчиков обычно недоразвиты гениталии, задержка полового созревания, дегенерация тестикул.

Женщины часто бывают, фертильны, хотя и у них встречаются аномалии гениталий, задержка полового развития, нерегулярность менструации и ранняя менопауза.

Больные с синдромом Дауна по крайней мере в 3 раза чаще болеют острой лейкемией и даже были случаи заболевания у новорожденных. Часто встречаются аномалии глаз. Синдром Дауна является проявлением трисомии 21-й хромосомы. Третий гомолог чаще обнаруживается в виде обычной добавочной хромосомы – регулярная трисомия.

**Наследственные болезни обмена веществ.**

К наследственным заболеваниям обмена веществ можно отнести обширную группу заболеваний. В эту группу входят заболевания, связанные с нарушением обмена аминокислот. Известно около 30 наследственных болезней аминокислот.

К наследственным болезням, связанным с нарушением обмена, относят также наследственные нарушения жирового обмена. Жиры являются важнейшей составной частью всех клеток организма. Значительное их количество содержится в головном мозге, поэтому наследственные нарушения жирового обмена часто сопровождаются поражением центральной нервной системы.

Одним из тяжелых заболеваний, связанных с наследственным нарушением жирового обмена, является амавротическая идеотия Тея-Сакса, характеризующаяся прогрессирующим снижением зрения и слабоумием в сочетании с другими неврологическими симптомами. Семейный характер болезни проявляется возникновением амавротической идеотии у братьев и сестер, в то время как родители здоровы.

К наследственным заболеваниям, связанным с нарушением обмена углеводов, относят например, галактоземию, при которой нарушен процесс ферментативного превращения галактозы (молочного сахара) в глюкозу, в результате чего галактоза и продукты ее обмена накапливаются в клетках и оказывают повреждающее действие на печень, центральную нервную систему и другие органы.

Клиническая галактоземия проявляется в виде поноса, рвоты с первых дней жизни ребенка, стойкой желтухой в связи с поражением печени, помутнением хрусталика (катаракта), задержкой умственного и физического развития.

К наследственным нарушениям синтеза углеводов относится сахарный диабет. Сахарный диабет – эндокринное заболевание, при котором вследствие недостатка в организме гормона поджелудочной железы инсулина развиваются нарушения всех видов обмена веществ. Недостаточность инсулина может быть абсолютной (при уменьшении выработки его специальными клетками, так называемого островкового аппарта поджелудочной железы) и относительной (при снижении активности инсулина, усиленном его распаде повышенной потребности тканей в инсулине и т.д.).

В происхождении диабета сахарного большую роль играет наследственность; другим важным фактором в развитии заболевания является систематическое переедание, избыточное употребление с пищей легкоусвояемых углеводов. Сахар в крови является основным раздражителем клеток, синтезирующих инсулин, и постоянный повышенный уровень сахара крови при переедании может вести к функциональному истощению этих клеток. В ряде случаев диабет сахарный обусловлен поражением поджелудочной железы воспалительного, сосудистого, травматического и другого характера. Нередко заболевание развивается после нервно-психических перегрузок и потрясений, инфекционных заболеваний.

Имеется ряд наследственных заболеваний, при которых происходит нарушение обмена желудочного пигмента – билирубина, отмечается при гемолитической болезни новорожденных. Что характеризуется усиленным разрушением эритроцитов и выходом в кровь большого количества билирубина, который  в концентрации, превышающей физиологическую, становится токсичным для клеток центральной нервной системы и вызывает их повреждение. Это проявляется, последующим, в отставании ребенка в физическом и умственном развитии. Ранняя диагностика этого заболевания, широкие профилактические мероприятия, проводимые в нашей стране, а также ранее применение заменных переливаний крови в роддоме, направленных на выведение из организма токсического билирубина, способствуют снижению летальности и предупреждению поражений мозга. Имеются также нарушения обмена билирубина в связи с поражением печени.

**Наследственные нарушения иммунитета.**

В связи с успехами иммунологии и медицинской генетики получило бурное развитие новое направление – иммуногенетика. Изучение генетики иммунологических реакций привело к пересмотру причины возникновения ряда заболеваний, а также способствовало выявлению причин, обусловливающих затяжное и хроническое течение многих болезней.

Например, наследственно обусловленные дефекты синтеза специфических белков, определяющих иммунную защиту организма, - так называемых иммуноглобулинов – проявляются снижением сопротивляемости организма микробным инфекциям, развитием септических состояний, хронических заболеваний различных органов и систем.

Наиболее выражено это при так называемой болезни Брутона, которая характеризуется нарушением продукций всех фракций иммуноглобулинов; наблюдается исключительно у мальчиков. Дети рождаются здоровыми. Повышенная чувствительность к инфекции обнаруживается на 3 – 4-м месяце жизни. Особенно часто поражаются легкие, среднее ухо (хронический гнойный отит), желудочно-кишечный тракт. У детей старшего возраста отмечается хроническое воспаление легких.

**Наследственные болезни с преимущественным поражением эндокринной системы.**

Образование гормонов эндокринным железами осуществляется с помощью ферментов, и наследственный дефицит того или иного фермента может явиться причиной нарушения продукции гормонов, необходимых для нормальной деятельности организма. Так, кора надпочечников выделяет такие важные для организма гормоны, как глюкокортикоиды (гидрокортизон и др.), регулирующие углеводный обмен, минералокортикоиды-альдостерон и др., регулирующие водно-солевой обмен, андрогенные гормоны, влияющие на формирование вторичных половых признаков.

При наследственных болезнях надпочечников может наблюдаться так называемый адреногенитальный синдром. Наиболее тяжело протекает адреногенитальный синдром, сопровождающийся выраженными нарушениями водно-солевого обмена. Ребенок отказывается от груди, у него появляется упорная рвота, он теряет в весе.

Хорошо изучены наследственные дефекты биосинтеза и обмена гормонов щитовидной железы, сопровождающиеся развитием гипотиреоза (кретинизма), нарушением жирового и углеводного обмена.

**Наследственные болезни крови.**

Открытие групп крови имело большое клиническое значение, так как явилось базой для обоснования и развития службы переливания крови.

К наследственным болезням крови относится гемолитическая болезнь новорожденных, которая развивается при несовместимости крови матери и плода по резус-фактору и группе крови.

Эритроцит человека содержит различные разновидности нормального гемоглобина. Однако наряду с нормальными формами гемоглобина, были открыты патологические гемоглобины, приводящие к развитию заболеваний – гемоглобинозов, которые передаются по наследству.

Наследственные заболевания могут быть связаны и с патологией белых кровяных телец (лейкоцитов). Отмечено значение генных мутаций и при возникновении лейкозов (белокровии), что доказывается путем анализа анамнеза семей, в которых выявлены больные. Кроме того, доказательством роли наследственного фактора в возникновении лейкозов является частота заболевания у близнецов, а также большая частота врожденного лейкоза при хромосомных заболеваниях, в частности болезни Дауна.

К наследственным заболеваниям системы крови относится также гемофилия, сопровождающаяся повышенной кровоточивостью, обусловленной наследственными дефектами в биосинтезе определенных белков крови, ответственных за ее свертывание.

**Наследственные болезни с преимущественным нарушением функций почек.**

Благодаря совершенствованию методов биохимического исследования и внедрению генетического анализа при патологии почек выделена группа заболеваний, в развитии которых ведущую роль играют, наследственны е факторы.

Клинический диагноз этих заболеваний представляет значительные трудности, так как по течению они напоминают нефрит или пиелонефрит; их предложено называть нефритоподобными заболеваниями почек (нефропатиями).

Большое значение среди клинических исследований занимает тщательное изучение семейного анамнеза, составление родословной и проведение генетического анализа.

Лабораторные исследования характеризуются отсутствием характерным для нефрита признаков – нет отеков или повышения кровяного давления. Для наследственных нефпропатий характерно сочетание изменений почек с пороками развития других органов и систем ребенка (глухота, отставание в умственном развитии, изменения со стороны скелета и др.)

К этой группе наследственных болезней относят также ряд рахитоподобных заболеваний (например, фосфат-диабед), заболеваний, связанных с повышенным выведением с мочой аминокислот, фосфора и сахара, нарушением обмена цистина, глицина, а также с дефектами в почечных механизмах выведения ионов водорода, что приводит к нарушению кислотно-щелочного равновесия в организме.

**Наследственные болезни с преимущественным поражением нервной системы.**

Включают в себя болезни нервно-мышечной системы (прогрессирующая мышечная дистрофия, миотония и др.), а также поражение мозга.

Наследственные болезни, протекающие с преимущественным поражением глаз.

Характеризуются дегенеративными поражениями различных структур глаза и нередко сопровождаются глухотой.

Таким образом, даже сравнительно небольшой перечень наследственных болезней, из установленных на сегодняшний день, указывает на их многочисленность, разнообразие течения и различный прогноз.

Для их выявления требуется кропотливая работа врача по тщательному изучению семейного анамнеза и целенаправленное углубленное клинико-лабораторное обследование.

Важна ранняя диагностика этих заболеваний.

Существует сеть учреждений, в задачу которых входит выяснение частоты распространения тех или иных наследственных заболеваний, а также прогноз потомства, если в семье выявлен ребенок с тем или иным наследственным заболеванием.

Наследственные заболевания не так редки, как принято считать, однако многие из них можно предупредить путем научно обоснованных мероприятий.

**Профилактика**

Знание закономерностей возникновения наследственных болезней необходимо с целью их профилактики.

Так возникновение ряда наследственных нарушений обмена белков можно предупредить с помощью специальной диеты. Например, исключение из диеты галактозы предупреждает развитие галактоземии.

При помощи ряда биохимических методик в настоящее время удаётся выявить носителей гетерозигот некоторых наследственных болезней, а, следовательно, помочь семьям, в которых встречались такие заболевания, предупредить их возникновение у потомства.

Медико-генетические консультации играют большую роль в профилактике наследственных заболеваний.

Огромная роль принадлежит санитарно-просветительной работе по предупреждению рождения детей с отягощённой наследственностью.

1. Широко изучено влияние некоторых лекарственных веществ на плод.

Тератогенное действие лекарств вызывает уродства плода. Эмбриональное действие – гибель плода. Фетоплацентарное – нарушение функций и систем органов.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Категорическипротивопоказаны | С ограничением до 3 месяцев | С ограничением после 3 месяцев |
| Цитостатики все половые гормоны тетрациклины наркотики новокаиновая блокада | трихополнистатинсалицилатыиндометациннитрофуранантикоагулянтытранквилизаторыпротивосудорожные препараты | все половые гормонытетрациклинлевомицитинфуразолидонсульфаниламидыиодидыантидиабетические препараты. |

2. Влияние радиации земной коры, рентгенологической, атомной энергетики вызывает такие осложнения, как гибель плода, отставание роста, пороки развития, поражение ЦНС, умственную отсталость, микроцефалию.

Внутренние источники – изотопы, попадающие в организм алиментарным путем и через кожу, проникая через плаценту, поражают ткани, щитовидную железу, яичники. Вызывают злокачественные образования, лейкозы, рак щитовидной и вилочковой железы.

3. Голодание вызывает замедление роста, веса плода, головного мозга, гипотрофию плода, пороки развития глаз, ушей ССС, может привести к внутриутробной гибели плода.

4. Алкоголь вызывает уменьшение роста, размеров головы, умственную отсталость, пороки развития – недоразвитую верхнюю челюсть, выставленный лоб, косоглазие.

5. От курения беременной женщины страдают половые клетки зародыша и плода.

6. Наркотики отрицательно влияют на сосуды головного мозга плода, приводят к нарушению головного кровообращения, вызывая врожденные уродства.

7. Токсикомания беременных вызывает нарушение маточно-плацентарного кровообращения, изменения в органах: печени, сердце. Приводит к внутриутробной гибели плода.

Своевременное проведение санитарно просветительной работы среди школьников, среди молодого поколения всеми средствами массовой информации поможет значительно сократить количество наследственных заболеваний у будущего поколения.