Н.П. Бочков

КЛИНИЧЕСКАЯ ГЕНЕТИКА

XXI ВЕК

Not for sale !!!
For preview only !!!
If You like this book - buy it!

Scanned by Mykhaylo (molbiol@ukr.net)

Учебник для вузов



ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ
ГЭОТАР-МЕД

Н.П. Бочков

КЛИНИЧЕСКАЯ ГЕНЕТИКА

Рекомендовано УМО по медицинскому и фармацевтическому образованию России и Министерством здравоохранения Российской Федерации в качестве учебника для студентов медицинских вузов



Издание второе, переработанное и дополненное

Учебник для вузов

МОСКВА
ГЭОТАР-МЕД
2002

УДК 616-092.18(075.8)
ББК 52.5я73
Б86

Автор
Бочков Николай Павлович, академик РАМН, профессор

Авторы дополнений и редакторы:
Латыпов Артур Шамильевич, главный специалист Минздрава Республики Татарстан по медицинской генетике, зав. Межрегиональным центром медицинской генетики Минздрава Республики Татарстан, врач высшей категории
Улумбеков Эрнст Галимович, доктор мед. наук, профессор, главный редактор издательского дома «ГЭОТАР-МЕД»
Рашитов Ленар Фаридович, редактор издательского дома «ГЭОТАР-МЕД»
Сайткулов Камиль Ильясович, редактор издательского дома «ГЭОТАР-МЕД»

Рецензенты:
Заведующий кафедрой медицинской генетики Сибирского государственного медицинского университета, директор НИИ медицинской генетики ТНЦ СО РАМН, член-корреспондент РАМН, профессор *В.П. Пузырев*
Заведующий кафедрой генетики Российского государственного медицинского университета, директор Медико-генетического научного центра РАМН, академик РАМН *В.И. Иванов*

Бочков Н.П.

Б86 Клиническая генетика: Учебник. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. — 448 с.: ил. — (XXI век).
ISBN 5-9231-0226-9

В учебнике, написанном в соответствии с официальной программой, изложены краткая история генетики человека, предмет, цели, задачи и методы клинической генетики. Приведены современные данные об общих закономерностях наследственной патологии человека, клинической и лабораторной диагностики наследственных болезней, методах лечения и профилактики. В нём нашли отражение новейшие сведения о геноме человека и значении его расшифровки для клинической медицины. Отдельная глава посвящена этическим вопросам медицинской генетики. Положения учебника иллюстрированы таблицами, схемами, рисунками и фотографиями больных. В конце каждой главы имеются перечень ключевых слов и понятий, а также контрольные обучающие вопросы. Учебник снабжён словарём признаков дизэмбриогенеза и словарём генетических терминов. В приложении приведён каталог наследственных болезней с указанием названия гена и хромосомы, в которой он локализован.

Учебник предназначен студентам медицинских вузов. Он также будет полезен врачам всех специальностей, студентам биологических факультетов и научным работникам.

Издание осуществлено при поддержке Казанского государственного медицинского университета (КГМУ)

УДК 616-092.18(075.8)
ББК 52.5я73

Напечатано в Российской Федерации.

Права на данное издание принадлежат издательскому дому «ГЭОТАР-МЕД». Воспроизведение и распространение в каком бы то ни было виде части или целого издания не могут быть осуществлены без письменного разрешения издательского дома «ГЭОТАР-МЕД».

© Издательский дом «ГЭОТАР-МЕД», 2002
© Издательский дом «ГЭОТАР-МЕД», 2001
© Бочков Н.П., 2001

ISBN 5-9231-0226-9

Содержание

Предисловие 3

Список сокращений 5

Глава 1. ВЕДЕНИЕ В КЛИНИЧЕСКУЮ ГЕНЕТИКУ 7

ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ 7

Генетика человека 7

Медицинская генетика 8

Клиническая генетика 8

КРАТКАЯ ИСТОРИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ГЕНЕТИКИ 9

Доменделевский период 9

Открытие законов Менделя 10

Евгеника 10

20-е годы XX века 11

30–40-е годы XX века 12

50-е годы – конец XX века 12

АКСИОМЫ МЕДИЦИНСКОЙ ГЕНЕТИКИ 14

ЗНАЧЕНИЕ ГЕНЕТИКИ ДЛЯ МЕДИЦИНЫ 15

ГЕНОМИКА И КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА 17

Характеристика генома человека 20

ДНК-уровень 20

Генный уровень 23

Генетические карты 27

Геномика патогенных бактерий и вирусов 28

Заключение 30

Ключевые слова и понятия 31

Контрольно-обучающие вопросы 31

Глава 2. НАСЛЕДСТВЕННОСТЬ И ПАТОЛОГИЯ 33

ИЗМЕНЧИВОСТЬ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ПРИЗНАКОВ КАК ОСНОВА ПАТОЛОГИИ 33

РОЛЬ НАСЛЕДСТВЕННОСТИ И СРЕДЫ В РАЗВИТИИ ПАТОЛОГИИ 37

Мутации как этиологический фактор 40

Наследственность и патогенез 41

Наследственность и клиническая картина болезни 42

Наследственность и исходы заболеваний 43

КЛАССИФИКАЦИЯ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПАТОЛОГИИ 45

Генетическая классификация наследственных болезней 45

Генные и хромосомные болезни ... 46
Болезни с наследственной предрасположенностью ... 46
Генетические болезни соматических клеток ... 46
Болезни, возникающие при несовместимости матери и плода по антигенам ... 46
Клиническая классификация наследственных болезней ... 47
ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ГОМЕОСТАЗА ... 48
Ключевые слова и понятия ... 50
Контрольно-обучающие вопросы ... 51

Глава 3. СЕМИОТИКА И КЛИНИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ... 53
ОБЩИЕ ЗАМЕЧАНИЯ ... 53
ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПАТОЛОГИИ ... 54
Семейный характер заболевания ... 54
Хроническое, прогредиентное, рецидивирующее течение ... 54
Специфические симптомы наследственных болезней ... 55
Множественные патологические изменения органов и систем ... 57
Врождённый характер заболевания ... 58
«Резистентность» к наиболее распространённым методам терапии ... 58
ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ ... 59
ОСОБЕННОСТИ ОСМОТРА И ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ И ИХ РОДСТВЕННИКОВ ... 61
Врождённые пороки развития ... 61
Семейства эмбриональных генов ... 62
Мутации ... 63
Классификация врождённых пороков ... 64
Антропометрия ... 66
Признаки дизморфогенеза в диагностике наследственной и врождённой патологии ... 68
Перечень признаков дизморфогенеза ... 68
Течение беременности ... 83
КЛИНИКО-ГЕНЕАЛОГИЧЕСКИЙ МЕТОД ... 84
Составление родословной ... 85
Генеалогический анализ ... 89
Болезни с аутосомно-доминантным типом наследования ... 90
Болезни с аутосомно-рецессивным типом наследования ... 91
Болезни с Х-сцепленным доминантным типом наследования ... 92
Болезни с Х-сцепленным рецессивным типом наследования ... 93
Y-сцепленный тип наследования ... 94
Митохондриальная наследственность ... 95

СИНДРОМОЛОГИЧЕСКИЙ ПОДХОД К ДИАГНОСТИКЕ НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ ... 96
ПАРАКЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ ГЕНЕТИКЕ ... 97
КОМПЬЮТЕРНЫЕ ПРОГРАММЫ ДИАГНОСТИКИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ ... 98
Ключевые слова и понятия ... 102
Контрольно-обучающие вопросы ... 102

Глава 4. ГЕННЫЕ БОЛЕЗНИ ... 105
ЭТИОЛОГИЯ ... 105
КЛАССИФИКАЦИЯ ... 109
ОБЩИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ ПАТОГЕНЕЗА ... 110
Патогенез болезни на молекулярном уровне ... 110
Клеточный уровень патогенеза генных болезней ... 113
Органный уровень патогенеза ... 115
Организменный уровень ... 116
ГЛАВНЫЕ ЧЕРТЫ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ ... 116
Особенности клинической картины ... 116
Клинический полиморфизм и его причины ... 119
Генетическая гетерогенность ... 122
КЛИНИКА И ГЕНЕТИКА НЕКОТОРЫХ ГЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ ... 124
Нейрофиброматоз (болезнь Реклингхаузена) ... 124
Миотоническая дистрофия ... 127
Семейная гиперхолестеринемия ... 129
Синдром Марфана ... 131
Синдром Элерса–Данло ... 133
Фенилкетонурия ... 137
Муковисцидоз ... 138
Адреногенитальный синдром ... 141
Миодистрофия Дюшенна–Беккера ... 143
Синдром умственной отсталости с ломкой Х-хромосомой ... 146
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ... 148
Ключевые слова и понятия ... 154
Контрольно-обучающие вопросы ... 155

Глава 5. ХРОМОСОМНЫЕ БОЛЕЗНИ ... 159
ОБЩИЕ ВОПРОСЫ ... 159
ЭТИОЛОГИЯ И КЛАССИФИКАЦИЯ ... 160
ЭФФЕКТЫ ХРОМОСОМНЫХ АНОМАЛИЙ В ОНТОГЕНЕЗЕ ... 163

ПАТОГЕНЕЗ 165
КЛИНИКО-ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ НАИБОЛЕЕ РАСПРОСТРАНЕННЫХ ХРОМОСОМНЫХ БОЛЕЗНЕЙ 168
Синдром Дауна 168
Пример развёрнутой клинической характеристики синдрома Дауна 172
Период новорождённости 172
Грудной возраст 173
Детство 174
Пубертатный период 176
Синдром Патау — трисомия 13 177
Синдром Эдвардса — трисомия 18 180
Трисомия 8 182
Полисомии по половым хромосомам 185
Синдром трипло-X (47,XXX) 185
Синдром Клайнфелтера 185
Синдром дисомии по Y-хромосоме 186
Синдром Шерешевского–Тёрнера 187
Синдромы частичных анеуплоидий 188
Микроцитогенетические синдромы 193
ФАКТОРЫ ПОВЫШЕННОГО РИСКА РОЖДЕНИЯ ДЕТЕЙ С ХРОМОСОМНЫМИ БОЛЕЗНЯМИ 196
Ключевые слова и понятия 198
Контрольно-обучающие вопросы 198

Глава 6. БОЛЕЗНИ С НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬЮ 201
ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА 201
МОНОГЕННЫЕ ФОРМЫ 205
ПОЛИГЕННЫЕ ФОРМЫ 206
Клинико-генеалогические доказательства наследственной предрасположенности 206
Использование близнецового метода для доказательства наследственной предрасположенности 209
Популяционно-статистические методы 210
ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ БОЛЕЗНЕЙ С НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬЮ 211
ГЕНЕТИКА ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ 215
ЗНАЧЕНИЕ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ В ОБЩЕЙ ПАТОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА 222
Ключевые слова и понятия 223
Контрольно-обучающие вопросы 224

Глава 7. ЭКОЛОГИЧЕСКАЯ ГЕНЕТИКА. ФАРМАКОГЕНЕТИКА 227

ОБЩИЕ ВОПРОСЫ 227

ЗАВИСИМОСТЬ ПРОЯВЛЕНИЯ ДЕЙСТВИЯ ГЕНОВ ОТ СРЕДЫ 228

НАСЛЕДСТВЕННО ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ НА ДЕЙСТВИЕ ВНЕШНИХ ФАКТОРОВ 232

Загрязнение атмосферы 233

Пищевые вещества и пищевые добавки 235

Физические факторы и отравления металлами 236

Чувствительность к биологическим агентам 237

ФАРМАКОГЕНЕТИКА 238

Типичные фармакогенетические варианты (или признаки) 241

Фармакогенетические особенности при наследственных болезнях 244

Ключевые слова и понятия 245

Контрольно-обучающие вопросы 246

Глава 8. ЛАБОРАТОРНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ 247

ОБЩИЕ ВОПРОСЫ 247

ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ 249

Получение препаратов митотических хромосом 249

Окраска препаратов 251

Молекулярно-цитогенетические методы 255

Показания для проведения цитогенетических исследований 257

БИОХИМИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ 258

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ 261

Общие процедуры 261

Прямые и косвенные методы ДНК-диагностики 264

Прямые методы поиска мутаций 265

Косвенное выявление мутаций 269

Ключевые слова и понятия 271

Контрольно-обучающие вопросы 272

Глава 9. ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ 275

ОБЩИЕ ВОПРОСЫ 275

СИМПТОМАТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ 277

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ 278

Коррекция обмена на уровне субстрата 280

Ограничение определённых веществ в пище 280

Диетическое добавление ... 281
Усиленное выведение субстрата ... 282
Альтернативные пути обмена ... 283
Метаболическая ингибиция ... 283
Коррекция обмена на уровне продукта гена ... 283
Коррекция обмена на уровне ферментов ... 286
Модификация ферментативной активности ... 287
Возмещение фермента ... 288
ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ... 290
ЭТИОТРОПНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ... 292
Заключение ... 297
Ключевые слова и понятия ... 298
Контрольно-обучающие вопросы ... 298

Глава 10. ПРОФИЛАКТИКА НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПАТОЛОГИИ ... 300
ГРУЗ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПАТОЛОГИИ В МЕДИЦИНСКОМ И СОЦИАЛЬНОМ АСПЕКТАХ ... 300
ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ПРОФИЛАКТИКИ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПАТОЛОГИИ ... 302
Общие положения ... 302
Первичная профилактика ... 302
Вторичная профилактика ... 303
Третичная профилактика ... 303
Управление экспрессией генов ... 305
Элиминация эмбрионов и плодов с наследственной патологией ... 307
Генная инженерия на уровне зародышевых клеток ... 308
Планирование семьи ... 309
Охрана окружающей среды ... 311
МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ ... 311
Общие положения ... 311
Функции врача-генетика ... 312
Диагностика ... 313
Прогноз для потомства ... 314
Заключение медико-генетического консультирования и советы родителям ... 314
Организационные вопросы ... 316
Анализ обращаемости в медико-генетическую консультацию ... 318
Эффективность медико-генетических консультаций ... 318
ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ... 319
Общие вопросы ... 319
Просеивающие методы ... 321

Неинвазивные методы 325
Инвазивные методы 326
Хорион- и плацентобиопсия 327
Амниоцентез 329
Кордоцентез 330
Биопсия тканей плода 330
Фетоскопия 331
Заключение 331

ПРЕИМПЛАНТАЦИОННАЯ ДИАГНОСТИКА 332
Получение преимплантационных эмбрионов 333
Диагностика на уровне одной или нескольких клеток 334

ДОКЛИНИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА И ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ. ПРОСЕИВАЮЩИЕ ПРОГРАММЫ 334
Концепция доклинической диагностики и возможности нормокопирования фенотипа 334
Фенилкетонурия 337
Врождённый гипотиреоз 338
Врождённая гиперплазия надпочечников 339

Ключевые слова и понятия 340

Контрольно-обучающие вопросы 340

Глава 11. ЭТИЧЕСКИЕ ВОПРОСЫ МЕДИЦИНСКОЙ ГЕНЕТИКИ 343

Ключевые слова и понятия 350

ПРИЛОЖЕНИЯ

Словарь генетических терминов 351

Словарь признаков дизморфогенеза 359

Справочник основных наследственных и врождённых заболеваний 362

Литература 438

Ответы на контрольно-обучающие вопросы 440

Not for sale !!!
For preview only !!!
If You like this book - buy it!

Scanned by Mykhaylo (molbiol@ukr.net)

Моей жене
Диане Николаевне Бочковой

Предисловие

В многовековой истории медицины принципиальные «скачки» и крупные преобразования всегда были связаны с фундаментальными открытиями в области естествознания (кровообращение, клеточная теория, иммунитет, лучи Рентгена, высшая нервная деятельность, хромосомная теория наследственности и др.). По мере того как медицина побеждает болезни, обусловленные действием внешних причин (инфекции, травмы, ожоги, недостаточность питания), на первый план в структуре заболеваемости выступают те болезни, в происхождении которых значительную (а иногда и решающую) роль играют внутренние, в первую очередь наследственные, факторы (врождённые пороки развития, атеросклероз, злокачественные новообразования, эндокринные болезни, иммунодефициты, наследственные болезни). Именно поэтому для студента-медика сегодня важно развить в себе потребность в освоении новых биологических открытий, среди которых открытия в области генетики стоят, без всякого преувеличения, на первом месте.

Начало XXI века ознаменовалось практически полной расшифровкой генома человека. Этот прорыв в биологии человека преображает диагностические возможности медицины, создаёт предпосылки для дальнейшего развития **молекулярной медицины**, которая рассматривает патогенез болезней на молекулярном уровне (от первичного продукта экспрессии гена до патологических метаболитов). На основе этого подхода разрабатываются принципиально новые методы лечения.

Генетика уже стала такой же фундаментальной для медицины наукой, как морфология, физиология, биохимия, иммунология, внося существенный вклад во все разделы клинической медицины. Будущий врач должен быть подготовлен к восприятию того нового, что несёт с собой генетика. Никакие её достижения не могут быть реализованы в практике здравоохранения без врачей, для этого необходимо понимание врачом роли наследственности в определении здоровья и патологии человека, а также знание основных форм наследственной патологии. Главным условием дальнейшего улучшения помощи больным является представление о генетической детерминации нормы реакции на внешние воздействия и механизме их отклонения от неё. Это особенно важно потому, что объектом наблюдения врача должен быть не только больной, но и его семья. Эта новая концепция (её иногда называют «персонифицированная медицина») должна прочно войти в стиль работы врача XXI века.

Учебник необходимо рассматривать как основу для дальнейшего изучения медицинской генетики, элементы которой преподавались на кафедрах общей

биологии и генетики, гистологии и эмбриологии, биологической химии, патологической анатомии, патологической физиологии. В нём представлен «каркас» знаний по клиническим аспектам медицинской генетики, чтобы можно было легче ориентироваться в огромном потоке новых биологических открытий и их применении в медицинской практике. Число конкретных фактов в области генетики человека и наследственной патологии (этиологическое расчленение сложных форм, расшифровка патогенетических звеньев, симптоматика, синдромология, методы диагностики, подходы к лечению и т.д.) увеличивается с удивительной быстротой. Для их изложения потребовались бы десятки томов, но и это не спасало бы положения, поскольку генетика постоянно пополняется новыми сведениями. Наиболее важные справочники, адреса Интернета, монографии последних лет, периодические издания по медицинской генетике приведены в конце книги («Литература»), а также в соответствующих разделах основного текста. При правильной медико-генетической ориентировке новые открытия будут правильно и своевременно использоваться врачом нового поколения.

За прошедшие 3 года с момента выхода в свет первого издания учебника произошли принципиальные изменения в генетике человека не только фактологического, но и концептуального характера: сформировалась наука геномика, секвенированы геномы человека и многих патогенных микроорганизмов, принципиально расширен каталог генов и мутаций, сформулировано понятие о трансдействующих мутациях, обнаружено более 200 генов детоксикации ксенобиотиков, появилась техника биочипов ДНК, позволяющая тестировать одновременно тысячи образцов. Общая концепция учебника и его «конструкция» остаются в основном прежними, но существенно обновлён фактологический материал и отражены новые тенденции в развитии клинической генетики и широком внедрении генетических идей в клиническую, теоретическую и профилактическую медицину.

Для более эффективной оценки усвоения прочитанного текста в конце каждой главы приведены ключевые слова и понятия, а также контрольно-обучающие вопросы. Объяснение необходимых генетических терминов и понятий дизэмбриогенеза читатель может найти в приложениях.

Автор выражает благодарность студентам, преподавателям и врачам, которые на протяжении многих лет своим интересом и вниманием стимулировали постоянное обдумывание и приведение всё усложняющихся генетических знаний в систему и форму, приемлемые для восприятия врачом.

Акад. РАМН проф. Н.П. Бочков

Not for sale !!!
For preview only !!!
If You like this book - buy it!

Scanned by Mykhaylo (molbiol@ukr.net)

Список сокращений

* *или* # — с последующим кодом из 6 цифр (согласно классификации наследуемых нозологических единиц человека, полностью — MIM *[*код*] — менделевское наследование [McKusick V.A. *Mendelian Inheritance in Man*, Baltimore, Johns Hopkins University Press, Aries System Corporation, 1995]); символ * или # перед кодом означает, что к этой нозологической группе относится несколько типов генных дефектов (или фенотипов)

$\Re$ — аутосомное доминантное наследование

ρ — аутосомное рецессивное наследование

ϰ — сцепленное с Х-хромосомой наследование

⇔ — синоним

Hb — гемоглобин

Ht — гематокрит

HLA — (произносят как эйч эль эй, от human leukocyte antigens) — лейкоцитарные Аг (главного комплекса гистосовместимости) человека, *см.* MHC

MIM, OMIM — менделевское наследование (*Mendelian Inheritance in Man* и *Online Mendelian Inheritance in Man*)

p — короткое плечо хромосомы (при номере хромосомы)

q — длинное плечо хромосомы (при номере хромосомы)

Rh — резус-фактор

t(x;xx) — транслокация между хромосомами [например, t(9;22) — транслокация между хромосомами 9 и 22]

Аг — антиген, антигены

АКТГ — адренокортикотропный гормон

АФП — α-фетопротеин

ВИЧ — вирус иммунодефицита человека

ГТФ — гуанозинтрифосфат

ЖКТ — желудочно-кишечный тракт

кДНК — комплементарная ДНК

КТ — компьютерная томография

КФ — классификация ферментов

ЛПНП — липопротеиды низкой плотности

МЕ — международная единица (например, 0,025 мкг чистого витамина D; 1 мг *dl*-α-токоферола-ацетата соответствует 1 МЕ)

МКБ — международная классификация болезней X пересмотра

МРТ — магнитно-резонансная томография

мтДНК — митохондриальная ДНК

ОНП — однонуклеотидный полиморфизм

ПЦР — полимеразная цепная реакция

РАМН — Российская академия медицинских наук

РНК — рибонуклеиновая кислота
СПИД — синдром приобретённого иммунодефицита
СПЭА — семейный полиэндокринный аденоматоз
ТТГ — тиреотропный гормон
УЗИ — ультразвуковое исследование
ХГЧ — хорионический гонадотропин человека
ЦНС — центральная нервная система
ЭКГ — электрокардиография

ГЛАВА 1

ВВЕДЕНИЕ В КЛИНИЧЕСКУЮ ГЕНЕТИКУ

ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ

Генетика наряду с морфологией, физиологией и биохимией — **теоретический фундамент современной медицины**. Наследственность лежит в основе всех жизненных проявлений. Без явлений наследственности и изменчивости невозможна была бы эволюция жизни на Земле. Поскольку человек — «продукт» длительной эволюции живой природы, все общебиологические закономерности отражены в формировании биологического вида «Человек разумный» (*Homo sapiens*).

Генетика человека

Предметом генетики человека служит изучение явлений наследственности и изменчивости у человека на всех уровнях его организации и существования: молекулярном, клеточном, организменном, популяционном, биохорологическом, биогеохимическом. С периода зарождения (начало XX века) и особенно в период интенсивного подъема (50-е годы XX века) генетика человека развивалась не только как теоретическая, но и как клиническая дисциплина. В своём развитии она постоянно «подпитывалась» как из общебиологических концепций (эволюционное учение, онтогенез), так и из генетических открытий (законы наследования признаков, хромосомная теория наследственности, информационная роль ДНК). В то же время на процесс становления генетики человека как науки постоянно существенно влияли достижения теоретической и клинической медицины. Человек как биологический объект изучен детальнее, чем любой другой объект генетического исследования (дрозофила, мышь и др.). Изучение патологических вариаций (предмет врачебной профессии) служило основой для познания наследственности человека. В свою оче-



Рис. 1.1. Взаимовлияние наук.

редь развитие генетики человека ускоряло развитие теоретических дисциплин (например, молекулярной биологии) и клинической медицины (например, новой области в медицине — учения о хромосомных болезнях).

Взаимодействие генетики человека с фундаментальными науками и медициной отражено на рис. 1.1.

Медицинская генетика

Медицинская генетика изучает роль наследственности в патологии человека, закономерности передачи от поколения поколению наследственных болезней, разрабатывает методы диагностики, лечения и профилактики наследственной патологии, включая болезни с наследственной предрасположенностью. Указанное направление синтезирует медицинские и генетические открытия и достижения, направляя их на борьбу с болезнями и улучшение здоровья людей.

Медицинская генетика, составляя важнейшую часть теоретической медицины, рассматривает в связи с патологией следующие вопросы:

1) какие наследственные механизмы поддерживают гомеостаз организма и определяют здоровье индивида;
2) каково значение наследственных факторов (мутации или сочетание определённых аллелей) в этиологии болезней;
3) каково соотношение наследственных и средовых факторов в патогенезе болезней;
4) какова роль наследственных факторов в определении клинической картины болезней (и наследственных, и ненаследственных);
5) влияет ли (и если влияет, то как) наследственная конституция на процесс выздоровления человека и исход болезни;
6) как наследственность определяет специфику фармакологического и других видов лечения.

Как теоретическая и клиническая дисциплина медицинская генетика продолжает интенсивно расширяться в разных направлениях: изучение генома человека, цитогенетика, молекулярная и биохимическая генетика, иммуногенетика, генетика развития, популяционная генетика, клиническая генетика.

Для врача образование по медицинской генетике включает в себя основы общей генетики (менделизм, учение о хромосомах, химические основы наследственности), основные положения генетики человека (человек как объект генетического исследования) и клиническую генетику.

Клиническая генетика

Клиническая генетика в строгом смысле слова — прикладной раздел медицинской генетики, т.е. применение достижений последней для решения клинических проблем у пациентов или в их семьях. Эти проблемы следующие:

что у больного (диагноз), как ему помочь (лечение), как предупредить рождение больного потомства (прогноз и профилактика). В настоящее время клиническая генетика основывается на геномике, цитогенетике, биохимической генетике, иммуногенетике, формальной генетике, включая популяционную и эпидемиологическую, генетике соматических клеток и молекулярной генетике.



Рис. 1.2. В.М. Флоринский (1834–1899). Акушер-гинеколог и педиатр. Автор книги «Усовершенствование и вырождение человеческого рода» (1865). Основатель первого в Сибири учебного заведения — Сибирского университета в Томске (1880–1888).

КРАТКАЯ ИСТОРИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ГЕНЕТИКИ

Доменделевский период

Учение о наследственности человека зарождалось в недрах медицины из эмпирических наблюдений семейных и врождённых болезней. Уже в трудах Гиппократа отмечалась роль наследственности в происхождении болезней: «...эпилепсия, как и другие болезни, развиваются на почве наследственности; и действительно, если от флегматика происходит флегматик, от жёлчного — жёлчный, от чахоточного — чахоточный, от страдающего болезнью селезёнки — страдающий болезнью селезёнки, то что может помешать, чтобы болезнь, которою страдают отец и мать, поразила бы также одного из их детей». Однако в дальнейшем вопрос о роли наследственности в происхождении болезней был забыт, и на первое место в теориях медицины выдвигались внешние факторы этиологии. Лишь в XVIII–XIX веках появились отдельные работы о значении наследственности в происхождении болезней (полидактилии, гемофилии, альбинизма).



Рис. 1.3. Фрэнсис Гальтон (1822–1911). Один из основоположников генетики человека и евгеники. Основные труды в этой области: «Наследственный талант и характер» (1865); «Наследственный гений: исследование его законов и следствий» (1869); «Очерки по евгенике» (1909).

Определённо можно сказать, что во второй половине XIX века утвердилось понятие о патологической наследственности у человека, которое было принято многими врачебными школами. С пониманием патологической наследственности зародилась концепция о вырождении человеческого рода и необходимости его улучшения, причём одновременно (1865) и независимо друг от друга её высказали В.М. Флоринский (рис. 1.2) в России и Ф. Гальтон (рис. 1.3) в Англии.

Предпосылки развития учения о наследственности человека в XIX веке вытекали из биологических

открытий, революционизировавших развитие медицины: клеточной теории (Теодор Шванн) и доказательства клеточной преемственности (Рудольф Вирхов); оформления идеи развития организмов (онто- и филогенез); объяснения эволюции на основе явления естественного отбора и борьбы за существование (Чарльз Дарвин).

Не меньшее влияние, чем биологические открытия, на развитие учения о наследственных болезнях оказали общемедицинские предпосылки. В XIX веке изучение причин заболеваний стало главным направлением в медицине. Начался период нозологизации болезней, в том числе наследственных. Например, описаны болезнь Дауна, нейрофиброматоз, врождённая дисплазия соединительной ткани и др. Изучение патологических симптомов сменилось изучением нозологических форм болезненных процессов, которые можно было прослеживать в родословных как дискретные формы.

Несмотря на то что в XIX веке учение о наследственных болезнях и закономерностях наследственности человека существенно продвинулось, в целом ещё было много противоречий. В большинстве работ этого периода факты и ошибочные представления были перемещаны. Критериев правильной интерпретации наследования болезней ещё не существовало. Генетика человека находилась на «донаучной» стадии развития. Этот **период** можно назвать **доменделевским**.

Открытие законов Менделя

Только с переоткрытием законов Менделя в 1900 г. возникли уникальные возможности «инвентаризации» наследственных болезней. На примере то одной, то другой болезни непрерывно подтверждались законы Менделя либо врачами, либо биологами. Наследственность как этиологическая категория прочно вошла в медицину. Природа и причины многих болезней стали понятными.

Евгеника

В первых двух десятилетиях XX века возникла эйфория от *менделевской* интерпретации многих болезней, в результате которой была существенно преувеличена роль наследственности в формировании поведения человека и в наследственной отягощённости населения. Концепция обречённости и вырождения семей с наследственной патологией стала ведущей для объяснения отягощённости общества потомством таких больных. Диагноз наследственной болезни считался приговором больному и даже его семье. На этом фоне стала набирать силу **евгеника** — ранее сформулированное Ф. Гальтоном направление (или даже наука) об улучшении породы (или природы) человека.

Под негативной евгеникой понимали ту её часть, которая ставила своей целью освобождение человечества от лиц с наследственной патологией путём насильственной стерилизации. Евгеника в конечном счёте «обосновывала» насильственное ограничение репродуктивной свободы. Правильнее считать евгенику не наукой, а социальным или общественным движением.

Евгенические идеи необычайно быстро распространились, и более чем в 30 странах (США, Германия, Дания, Швеция и др.) приняли форму жёстких за-



Рис. 1.4. Н.К. Кольцов (1872–1940). Экспериментальный биолог, генетик. Первым предложил гипотезу (1928) о молекулярном строении и матричной репродукции хромосом. Организатор и председатель Русского евгенического общества (1921–1929). Предложил и обосновал новое направление в медицинской генетике — евфенику — «учение о хорошем проявлении наследственных задатков».

конов о принудительной стерилизации лиц, родивших детей с эпилепсией, олигофренией, шизофренией и другими заболеваниями. В период с 1907 до 1960 г. в США было насильственно стерилизовано более 100 000 человек. В Германии за первый полный год нацистской евгенической программы было стерилизовано 80 000 человек.

Евгеника — один из примеров «головокружения от успехов». В целом она сыграла отрицательную роль в развитии и генетики, и медико-биологической науки.

В России, а затем в СССР в 20-х годах XX века функционировало евгеническое общество под председательством Н.К. Кольцова (рис. 1.4). Позиции отечественных евгенистов принципиально отличались от таковых западных евгенистов гуманностью и научной направленностью. Никаких евгенических законов в нашей стране не только не было введено, они даже и не обсуждались. Термин «евгенический» был адекватен термину «медико-генетический».

20-е годы XX века

Несмотря на помехи, обусловленные евгеническим движением, генетика человека продолжала развиваться. На основе использования менделизма и хромосомной теории наследственности (формальная генетика) формировалось понимание общих закономерностей наследственной патологии, причин клинического полиморфизма, генетической гетерогенности, признание роли внешней среды в развитии болезней с наследственным предрасположением.

В нашей стране медицинская генетика успешно развивалась в 20–30-х годах. В первую очередь это относится к основоположнику клинической генетики С.Н. Давиденкову (рис. 1.5),



Рис. 1.5. С.Н. Давиденков (1880–1961). Генетик, невропатолог. Основатель клинической генетики в СССР. Впервые поставил вопрос о создании каталога генов (1925). Организовал первую в мире медико-генетическую консультацию (1929). По генетике наследственных болезней нервной системы опубликовал несколько книг: «Наследственные болезни нервной системы» (1-е изд. в 1925 г., 2-е изд. в 1932 г.); «Проблема полиморфизма наследственных болезней нервной системы» (1934); «Эволюционно-генетические проблемы в невропатологии» (1947).

одновременно и генетику, и невропатологу. Наряду с огромным вкладом в изучение генетики нервных болезней он на несколько десятилетий определил разработку общегенетических проблем. Он первым в мире поставил вопрос о необходимости составления каталога генов человека, сформулировал понятие о генетической гетерогенности наследственных болезней, организовал медико-генетическую консультацию.

30–40-е годы XX века

С 1930 по 1937 г. медицинская генетика развивалась в Медико-биологическом институте, переименованном в 1935 г. в Медико-генетический. Это был передовой институт, проводивший особенно много работ по близнецовым и цитогенетическим исследованиям. Институт, к сожалению, был закрыт, а его директор — проф. С.Г. Левит (рис. 1.6) репрессирован.

Развитие медицинской генетики у нас в стране возобновилось только в начале 60-х годов. Старшее поколение генетиков и учёных смежных дисциплин (В.Д. Тимаков, С.Н. Давиденков, В.П. Эфроимсон, А.А. Прокофьева-Бельговская, Е.Ф. Давиденкова, С.А. Нейфах, Е.Е. Погосянц) приняло активное участие в её возрождении.

В 30-х годах XX века генетика твёрдо и широко вошла в медицинскую науку и практику. Наиболее точно значение генетики для медицины того периода выразил И.П. Павлов в своей речи на могиле сына (1935): «Жизнь требует всемерного использования открытых Менделем законов наследственности. Генетические истины достаточно изучены для того, чтобы интенсивно начать применять их. Наши врачи должны как азбуку знать законы наследственности. Воплощение в жизнь научной истины о законах наследственности поможет избавить человечество от многих скорбей и горя».



Рис. 1.6. С.Г. Левит (1894–1937). Директор Медико-биологического института, преобразованного в 1935 г. в Медико-генетический институт. Руководил работами в разных областях генетики человека (цитогенетика, близнецовые исследования, клиническая генетика, формальная генетика).

50-е годы – конец XX века

Наиболее эффективный период развития генетики человека начался с 50-х годов XX века. В 1959 г. была открыта хромосомная природа болезней, и цитогенетика на несколько лет стала ведущим направлением. Именно в этот период сформировалась клиническая генетика как результат слияния трёх ветвей генетики человека — цитогенетики, формальной (менделевской) генетики и биохимической генетики. Человек стал главным объектом общегенетических исследований. Взаимовлияние генетики и медицины обеспечило тот колоссальный рывок в исследовании наследственности человека и реализации её достижений в практике, которое наблюдалось в последние 40 лет.

Таблица 1.1. Генетические технологии в медицине и здравоохранении

Область медицины	Решаемые вопросы
Теоретическая	Углубление «инвентаризации» болезней по нозологическому принципу
	Расшифровка патогенеза болезней
	Причины клинического полиморфизма
	Причины хронического течения болезней
	Фармакогенетика
Клиническая	Диагностика наследственных и инфекционных болезней
	Патогенетическое лечение наследственных болезней
	Генотерапия наследственных, вирусных и онкологических заболеваний
	Производство лекарств на основе генной инженерии
	Все виды профилактики наследственных болезней
Профилактическая	Генетико-гигиеническое нормирование факторов окружающей среды
	Предупреждение мутагенных, тератогенных и канцерогенных эффектов
	Создание новых вакцин

На рубеже XX и XXI веков медицинская генетика заняла лидирующее место в медико-биологической науке, аккумулировав передовые методы и концепции разных медицинских и биологических дисциплин.

Три обстоятельства способствовали интенсивному развитию медицинской генетики во второй половине XX века.

- Во-первых, благодаря снижению уровня инфекционных и алиментарных заболеваний после второй мировой войны больше внимания и финансов уделялось болезням эндогенной природы, в том числе наследственным.
- Во-вторых, прогресс лабораторной и инструментальной медицины, широкий обмен информацией обеспечили более точную нозологизацию синдромов и болезней.
- В-третьих, прогресс общей генетики и биологии принципиально изменил методологию генетического изучения человека (генетика соматических клеток).

Главным итогом медицинской генетики к концу XX века стало создание генетических технологий для медицины, которые позволяют ускоренно решать трудные вопросы в медицине и здравоохранении (табл. 1.1).

На фоне современных успехов генетики человека по-новому ставится задача её освоения врачом. «Как наша современная медицинская практика опирается на уточнённые знания в области анатомии человека, физиологии и биохимии, так в будущем изучение генетических болезней потребует детального понимания молекулярной патологии, физиологии и биохимии генома человека. Нам потребуются врачи настолько осведомленные в молекулярной анатомии и физиологии хромосом и генов, насколько кардиохирург знает работу сердца и структуру сосудистого дерева». Это высказывание лауреата Нобелевской премии П. Берга в 1981 г. особенно актуально в настоящее время, когда в результате международной программы секвенирован и во многом расшифрован геном человека, когда молекулярная медицина становится основой клинической и профилактической медицины.

АКСИОМЫ МЕДИЦИНСКОЙ ГЕНЕТИКИ

1. Наследственные болезни являются частью общей наследственной изменчивости человека. Нет резкой границы между наследственной изменчивостью, ведущей к вариациям нормальных признаков, и изменчивостью, результатом которой являются наследственные болезни. В одних и тех же генах могут возникать и нейтральные, и положительные, и патологические мутации.

2. В развитии наследственных признаков или болезней принимают участие наследственная конституция (генотип) и внешняя среда. Во всех жизненных проявлениях действие любых генов осуществляется в тесном взаимодействии с факторами среды. Хотя для развития одних признаков или болезней определяющую роль играет наследственность (генотип), а для развития других существенное значение имеет внешняя среда, нет таких признаков, которые зависели бы только от наследственности или только от среды. При различных условиях среды может быть разная степень экспрессии гена и, следовательно, разная выраженность фенотипа.

3. Человечество отягощено огромным «грузом» разнообразных мутаций, которые накапливались в процессе длительной эволюции. Постоянно протекающий мутационный процесс поставляет новые мутации в генофонд человечества, а естественный отбор либо сохраняет и умножает их число, либо приводит к исчезновению.

4. Наследственная отягощённость современного человечества состоит из двух компонент. Одна из них — накопленные в процессе эволюции и истории человечества патологические мутации, другая — вновь возникающие наследственные изменения в половых клетках. Количественный объём вновь возникающих мутаций может увеличиваться под влиянием мутагенных факторов среды (ионизирующая радиация, химические вещества и другие факторы).

5. Среда обитания человека в широком смысле слова, «границы браков» (межнациональные, религиозные, этнические, социальные препятствия), планирование семьи принципиально изменились и продолжают изменяться. Человек постоянно сталкивается с новыми факторами среды, ранее никогда не встречавшимися на протяжении всей его эволюции, а также испытывает большие «нагрузки» социального и экологического характера. Это приводит к появлению новых видов наследственной патологии — экогенетических болезней. Расширен круг потенциальных брачных партнеров, широких масштабов достигла миграция населения, увеличивается мутагенная «нагрузка» — всё это меняет генетическую структуру популяций человека. В то же время популяционные генетические процессы обладают большой силой инерции, поэтому не следует ожидать, что всеобъемлющая метисизация населения планеты, мутационный процесс и экогенетические реакции могут в короткий срок (1—2 поколения) вызвать опасный «взрыв» наследственности человека или резкое увеличение частоты наследственных болезней.

6. Прогресс медицины и общества приводит к увеличению продолжительности жизни больных с наследственными болезнями, восстановлению у них репродуктивной функции и, следовательно, к увеличению их числа в популяциях. Больной или носитель патологического задатка — полноправный член общества и имеет равные права со здоровым человеком. Такие концепции,

как евгеника, вырождение семей с наследственной патологией, неизлечимость наследственных болезней, запрещение браков или стерилизация по генетическим показаниям, ушли в прошлое. Современная медицина обладает большими возможностями в диагностике, лечении и профилактике наследственных болезней, а в будущем будет обладать ещё большими.

ЗНАЧЕНИЕ ГЕНЕТИКИ ДЛЯ МЕДИЦИНЫ

Прогресс в развитии медицины и общества приводит к относительному возрастанию доли генетически обусловленной патологии в заболеваемости, смертности, социальной дизадаптации (инвалидизации).

Известно более 4000 нозологических форм наследственных болезней. Около 5–5,5% детей рождаются с наследственными или врождёнными болезнями. В табл. 1.2 представлена частота разных видов патологии у детей.

Таблица 1.2. Тип и распространённость наследственной патологии у детей

Тип патологии	Распространённость, %
Генные болезни	1 (среди новорождённых)
Хромосомные болезни	0,5 (среди новорождённых)
Болезни с существенным компонентом наследственной предрасположенности	3–3,5 (среди детей до 5 лет)
Генетические соматические нарушения	Неизвестна
Несовместимость матери и плода	0,4 (среди новорождённых)

С возрастом меняется «профиль» наследственной патологии, но «груз» патологии не уменьшается. Хотя частота тяжёлых форм наследственных болезней снижается за счёт летальности в детском возрасте, в пубертатном периоде и позже проявляются новые болезни. После 20–30 лет начинают проявляться болезни с наследственной предрасположенностью.

Половина спонтанных абортов обусловлена генетическими причинами.

Не менее 30% перинатальной и неонатальной смертности обусловлено врождёнными пороками развития и наследственными болезнями с другими проявлениями. Анализ причин детской смертности в целом (табл. 1.3) также показывает существенное значение генетических факторов.

Таблица 1.3. Вклад наследственных и врождённых болезней в младенческую и детскую смертность в развитых странах (по материалам ВОЗ)

Главные причины смерти в возрасте до 1 года	Доля среди умерших, %	Главные причины смерти в возрасте от 1 года до 4 лет	Доля среди умерших, %
Перинатальные факторы	28	Несчастные случаи	31
Врождённые и наследственные болезни	25	Врождённые и наследственные болезни	23
Синдром внезапной смерти ребёнка	22	Опухоли	16
Инфекции	9	Инфекции	11
Другие	6	Другие	6

Таблица 1.4. Вклад генетического компонента в хронические инвалидизирующие врождённые состояния в развитых странах (по материалам ВОЗ)

Тип нарушений	Частота на 1000 рождений	Генетический компоиент
Умственная недостаточность: • тяжёлая • умеренная и слабая	 3,5 2,5	Для большинства форм свыше 30%
Детский церебральный паралич	2,5	Очень малый
Слепота	0,6	50%
Глухота (тяжёлая)	≈1,0	>50%
Врождённые пороки развития	>50	≈50%

Не менее 25% всех больничных коек занято пациентами, страдающими болезнями с наследственной предрасположенностью.

Как известно, значительная доля социальных расходов в развитых странах идёт на обеспечение инвалидов с детского возраста. Огромна роль генетических факторов в этиологии и патогенезе инвалидизирующих состояний в детском возрасте (табл. 1.4).

Доказана существенная роль наследственной предрасположенности в возникновении широко распространённых болезней (ишемическая болезнь сердца, эссенциальная гипертензия, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, псориаз, бронхиальная астма и др.). Следовательно, для лечения и профилактики этой группы болезней, встречающихся в практике врачей всех специальностей, необходимо знать механизмы взаимодействия средовых и наследственных факторов в их возникновении и развитии.

Медицинская генетика помогает понять взаимодействие биологических и средовых факторов (включая специфические) в патологии человека.

Человек сталкивается с новыми факторами среды, ранее никогда не встречавшимися на протяжении всей его эволюции, испытывает большие нагрузки социального и экологического характера (избыток информации, стрессы, загрязнение атмосферы и др.). В то же время в развитых странах улучшается медицинское обслуживание, повышается уровень жизни, что меняет направленность и интенсивность отбора. Новая среда может повысить уровень мутационного процесса или изменить проявляемость генов. И то и другое приведёт к дополнительному появлению наследственной патологии.

Знание основ медицинской генетики позволяет врачу понимать механизмы индивидуального течения болезни и выбирать соответствующие методы лечения. На основе медико-генетических знаний приобретаются навыки диагностики наследственных болезней, а также появляется умение направлять пациентов и членов их семей на медико-генетическое консультирование для первичной и вторичной профилактики наследственной патологии.

Приобретение медико-генетических знаний способствует формированию чётких ориентиров в восприятии новых медико-биологических открытий, что для врачебной профессии необходимо в полной мере, поскольку прогресс науки быстро и глубоко изменяет клиническую практику.

Наследственные болезни длительное время не поддавались лечению, а единственным методом профилактики была рекомендация воздержаться от деторождения. Эти времена прошли.

Современная медицинская генетика вооружила клиницистов методами ранней, досимптомной (доклинической) и даже пренатальной диагностики наследственных болезней. Интенсивно развиваются и в некоторых центрах уже применяются методы преимплантационной (до имплантации зародыша) диагностики.

Понимание молекулярных механизмов патогенеза наследственных болезней и высокие медицинские технологии обеспечили успешное лечение многих форм патологии

Сложилась стройная система профилактики наследственных болезней: медико-генетическое консультирование, преконцепционная профилактика, пренатальная диагностика, массовая диагностика у новорождённых наследственных болезней обмена, поддающихся диетической и лекарственной коррекции, диспансеризация больных и членов их семей. Внедрение этой системы обеспечивает снижение частоты рождения детей с врождёнными пороками развития и наследственными болезнями на 60–70%. Врачи и организаторы здравоохранения могут активно участвовать в реализации достижений медицинской генетики.

ГЕНОМИКА И КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Длительное время геномом называли гаплоидный набор хромосом. Накопление сведений об информационной роли внехромосомной ДНК изменило определение термина «геном». В настоящее время он означает полный состав ДНК клетки, т.е. совокупность всех генов и межгенных участков. Можно считать, что геном — полный набор инструкций для формирования и функционирования индивида.

Общие принципы построения геномов и их структурно-функциональную организацию изучает **геномика**, которая проводит секвенирование, картирование и идентификацию функций генов и внегенных элементов. Методы геномики направлены на расшифровку новых закономерностей биологических систем и процессов. Геномика человека является основой молекулярной медицины и имеет важнейшее значение для разработки методов диагностики, лечения и профилактики наследственных и ненаследственных болезней. Для медицины первостепенное значение имеют исследования в области геномики патогенных микроорганизмов, поскольку они проливают свет на природу инфекционного процесса и создание лекарств, направленных на специфические мишени бактерий.

Геномика, несмотря на её «молодой возраст», подразделяется на несколько почти самостоятельных направлений: структурную, функциональную, сравнительную, эволюционную, медицинскую геномику.

Структурная геномика изучает последовательность нуклеотидов в геномах, определяет границы и строение генов, межгенных участков и других структурных генетических элементов (промоторов, энхансеров и т.д.), т.е. составляет генетические, физические и транскриптные карты организма.

Функциональная геномика. Исследования в области функциональной геномики направлены на идентификацию функций каждого гена и участка генома, их взаимодействие в клеточной системе. Очевидно, это будет осуществляться путём изучения белковых ансамблей в разных клетках. Эту область исследований называют **протеомикой**.

Сравнительная геномика изучает сходства и различия в организации геномов разных организмов с целью выяснения общих закономерностей их строения и функционирования.

Эволюционная геномика объясняет пути эволюции геномов, происхождение генетического полиморфизма и биоразнообразия, роль горизонтального переноса генов. Эволюционный подход к изучению генома человека позволяет проследить за длительностью формирования комплексов генов, отдельных хромосом, стабильностью его частей, недавно обнаруженными элементами «непостоянства» генома, процессом расообразования, эволюцией наследственной патологии.

Медицинская геномика решает прикладные вопросы клинической и профилактической медицины на основе знания геномов человека и патогенных организмов (например, диагностика наследственных болезней, генотерапия, причины вирулентности болезнетворных микроорганизмов и т.д.).

Все шаги эволюции живой природы, несомненно, должны были закрепляться в информационной системе ДНК (а для некоторых существ — в РНК), а также в организации её в клетке для выполнения консервативной функции сохранения наследственности и противоположной функции — поддержания изменчивости. Такое представление о формировании генома каждого вида наиболее обоснованно. Применительно к геному человека можно сказать, что эволюция человека — это эволюция генома. Такое представление подтверждается теперь многочисленными молекулярно-генетическими исследованиями, поскольку стало возможным сопоставление геномов разных видов млекопитающих, в том числе человекообразных обезьян, а также в пределах вида *Homo sapiens* геномов разных рас, этносов, популяций человека и отдельных индивидов.

Организация генома каждого эукариотического вида представляет собой последовательную иерархию элементов: нуклеотидов, кодонов, доменов, генов с межгенными участками, сложных генов, плеч хромосом, хромосом, гаплоидного набора вместе с внехромосомной и внеядерной ДНК. В эволюционном преобразовании генома каждый из этих иерархических уровней мог вести себя совершенно дискретно (изменяясь, комбинируясь с другими и т.д.).

Наши представления о геноме человека — обширная область генетики человека, включающая по меньшей мере понятия «инвентаризации» генов, групп сцепления, картирования генов (локализация), секвенирования всей ДНК (генов, их мутаций и хромосом в целом), мейотических преобразований, функционирования отдельных генов и их взаимодействий, интеграции структуры и функции генома в целом. На решении всех этих вопросов была сосредоточена обширная многолетняя международная программа «Геном человека» (с 1990 по 2000 г.). Главным направлением работ были последовательное секвенирование участков генома и их «состыковка». Успешные разработки в этой области придали программе клинико-генетический аспект (табл. 1.5).

Таблица 1.5. Клинические приложения сведений о геноме человека

Этапы изучения наследственной болезни	Клинические приложения
Регистрация болезни как наследственной формы	Медико-генетическое консультирование
Локализация гена в хромосоме	Дифференциальная диагностика на основе анализа сцепления генов
Выделение гена	Генотерапия
Определение дефекта гена	Диагностика (ДНК-специфическая)
Обнаружение первичного продукта гена	Диагностика (биохимическая). Улучшение лечения на основе понимания патогенеза

Систематическое изучение генома человека фактически началось с применения менделевского анализа наследственных признаков человека (начало XX века). Генеалогический метод вошел тогда в широкую практику, и шаг за шагом стал накапливаться материал по «инвентаризации» дискретных наследственных признаков человека, но этот процесс постепенно замедлялся (за 50 лет было открыто не более 400 менделирующих признаков и 4 группы сцепления), возможности клинико-генеалогического метода в чистом виде были исчерпаны.

Бурный прогресс цитогенетики человека, биохимической генетики и особенно генетики соматических клеток в 60-х годах в комплексе с генеалогическим подходом поставил изучение генома человека на новые теоретические основы и высокий методический уровень. Обнаружение новых менделирующих признаков человека стало быстро продвигаться, особенно на биохимическом и иммунологическом уровне, появились возможности изучения сцепления и локализации генов.

Особый импульс изучению генома человека придали молекулярно-генетические методы, или технология генной инженерии (70-е годы). Процесс познания генома углубился до выделения гена в чистом виде и его секвенирования.

В отличие от классической, в новой генетике изменился подход к анализу генов. В классической генетике последовательность была следующей: идентификация менделирующего признака → локализация гена в хромосоме (или группе сцепления) → первичный продукт гена → ген. В современной генетике стал возможным и обратный подход: выделение гена → секвенирование → первичный продукт, в связи с чем был введён новый термин для определения такого направления исследований: «обратная генетика» или «генетика наоборот».

Продолжаются совершенствование молекулярно-генетических методов и, что не менее важно, их автоматизация. В США и Великобритании были разработаны и внедрены автоматические приборы по секвенированию геномов. Их назвали **геномотронами**. В них осуществляется до 100 000 полимеразных реакций в час. Это означает, что в течение недели может быть просеквенирован участок (или участки) длиной в несколько миллионов пар нуклеотидов.

Большую роль в расшифровке генома человека играют вычислительная техника и информационные системы. Благодаря им решаются вопросы накопления информации (базы данных) из разных источников, хранения её и оперативного использования исследователями из разных стран.

Характеристика генома человека

ДНК-уровень

Общее количество ДНК в соматической клетке составляет $6,4 \times 10^9$ пар нуклеотидов, следовательно, гаплоидный набор состоит из $3,2 \times 110^9$ пар нуклеотидов. Основное количество ДНК локализовано в хромосомах (95%). Внехромосомная часть генома человека — ДНК митохондрий (5%). Совсем небольшое количество составляют отдельные кольцевые молекулы ДНК в ядре и цитоплазме.

Внехромосомные и кольцевые молекулы ДНК обнаруживаются в цитоплазме и ядре. У человека они изучены ещё недостаточно. В строгом смысле они являются не составными элементами генома, а его продуктом. Их размер колеблется от 150 до 20 000 пар нуклеотидов. Являются эти молекулы продуктом фрагментации хромосомной ДНК в клетке или образуются за счёт других генетических процессов (гомологичная рекомбинация, обратная транскрипция), пока неясно. Исследованные к настоящему времени у млекопитающих большие кольцевые молекулы ДНК размером от 150 до 900 000 пар нуклеотидов, локализованные только в ядрах, представляют собой амплифицированные участки онкогенов или генов устойчивости к ядам и антиметаболитам. С этими молекулами предположительно связывают устойчивость клеток к лекарствам и способность клеток к неограниченному росту. Их происхождение объясняют делециями соответствующих областей хромосом.

Хромосомная ДНК подразделяется на две группы участков: с уникальной последовательностью пар нуклеотидов и с повторяющимися последовательностями. Из общей массы ДНК в клетке примерно 50% ДНК с уникальными последовательностями и 50% — с повторяющимися.

Повторы. Участки с повторяющимися последовательностями различаются по длине каждого повтора и числу повторов (их называют тандемными). Если повторы состоят из 2—8 пар нуклеотидов, то их называют микросателлитами. Другая группа повторов варьирует от 10 до 100 000 пар нуклеотидов, иногда и больше. Эти повторы называют мини-сателлитами.

Что касается числа повторов, то различают умеренно повторяющиеся последовательности (до 1000 повторов в одном локусе) и высокоповторяющиеся (больше 1000 повторов).

Повторы могут быть локализованы в одном локусе или во многих локусах одной или разных хромосом. Одна и та же последовательность может повторяться в разных локусах разное число раз. Такие повторы называют гипервариабельными тандемными.

Мини- и микросателлитные тандемные повторы разбросаны по всему геному и представляют собой уникальную для каждого человека комбинацию по числу тандемных повторов в разных локусах и по числу таких локусов. Выявление их характеризует генетический полиморфизм каждого человека, оценка которого используется в медико-генетических и судебно-медицинских целях.

Кодирующая белки часть ДНК составляет всего 3—5%. Что делает «покоящаяся» часть генома, неизвестно. Однако трудно предположить, что она не имеет функций.

Индивид	Последовательность
1	A G **A** G T T **C** T G C **T** C G
2	A G **G** G T T **A** T G C **G** C G
1	C G T T **C** G G **G** A A T C **C**
2	C G T T **A** G G **A** A A T C **T**
1	T C T T **T** G A **C** G A C T C
2	T C T T **A** G A **G** G A C T C

Рис. 1.7. Примеры однонуклеотидного полиморфизма у двух индивидов (объяснения в тексте).

Полиморфизм

Любые изменения в структуре ДНК (в хромосомах или митохондриях) ведут к генетическому полиморфизму. Эти изменения могут быть качественными, если они обусловлены заменой или потерей нуклеотидов, либо количественными, если в определённом локусе варьирует число нуклеотидных повторов различной протяжённости. И те и другие варианты генетического полиморфизма встречаются как в смысловых (внутриэкзонных), так и в несмысловых (внегенных или интронных) последовательностях молекулы ДНК.

Главной формой генетического полиморфизма является **однонуклеотидный полиморфизм** (ОНП). Под этим термином понимают варианты последовательностей ДНК у разных людей с вовлечением одной пары нуклеотидов (рис. 1.7). На данном рисунке представлены три фрагмента последовательностей от двух индивидов. В прямоугольниках выделены однонуклеотидные различия в геномных последовательностях. ОНП — наиболее общий источник вариаций между людьми. Эти вариации встречаются на протяжении всей ДНК (в экзонах, интронах, межгенных промежутках, повторах) и отражают прошлые мутации.

Секвенированием геномов или их частей разных людей установлено, что однонуклеотидные различия обнаруживаются на протяжении 1000–2000 нуклеотидной длины. Это означает, что на всю длину генома (3,2 млрд пар нуклеотидов) должно быть 1,6–3,2 млн ОНП. К 2001 г. идентифицировано и картировано 1,42 млн ОНП. Расчёты показывают, что два человека на 99,9% идентичны по нуклеотидным последовательностям, т.е. только 0,1% различий по одному нуклеотиду создаёт такие огромные индивидуальные фенотипические вариации, которые легко видеть в любой группе индивидов.

Предполагают, что различия по одному основанию между определёнными отрезками геномов лежат не только в основе генных болезней (миссенс-мутации), но и в основе чувствительности к возбудителям или защиты от них, в основе приспособительных реакций и наследственного предрасположения к мультифакториальным болезням. К началу 2001 г. идентифицировано 60 000 ОНП в генах (их называют кодирующими ОНП). Это означает, что в генных последовательностях один кодирующий ОНП встречается в пределах 1080 пар нуклеотидов. Хотя информация об ОНП ещё не полная (основные сведения получены в последние 2 года), уже известно, что 93% генов содержат ОНП.

Главное использование карты ОНП — выяснение вклада индивидуальных генов в болезни комплексной (многофакторной) и полигенной природы. Сравнение частот определенных типов ОНП у пациентов и в контрольных группах позволяет идентифицировать ОНП, с которыми ассоциируется заболевание. Несмотря на большие перспективы, которые открываются для объяснения заболеваний человека с пониманием природы и размаха ОНП, необходимо помнить об опасности **геномомании**. Гены и геномы действуют не в вакууме. Среда не менее важна для биологии человека, чем гены. Карты ОНП при правильном использовании позволяют лучше понять роль природы (генотипа) и среды в широком понимании в развитии человека в целом и патологии в частности.

Выше были разобраны характеристики основной части генома человека, локализованного в хромосомах. Наряду с этим во всех клетках активно функционирует та часть генома, которая локализована в митохондриях. Имеются некоторые отличия в организации генома митохондрий по сравнению с хромосомным.

Митохондриальный геном

Митохондрии содержат кольцевую двухцепочечную ДНК, которую обозначили 25-й хромосомой человека (мтДНК). В каждой соматической клетке в среднем содержится около 1000 митохондрий. Суммарно ДНК митохондрий составляет 5% общего количества ДНК в организме. ДНК митохондрий реплицируется (транскрибируется) полуавтономно от ядерной ДНК.

Геном митохондрий человека был полностью секвенирован еще в 1981 г. Он содержит 16 569 пар нуклеотидов и кодирует 2 рибосомные РНК (12S и 16S), 22 транспортные РНК и 13 полипептидов. Полипептиды являются субъединицами ферментных комплексов окислительного фосфорилирования. Другие 66 субъединиц дыхательной цепи кодируются в ядре.

Митохондриальный геном как целое отличается от ядерного генома несколькими признаками.

- мтДНК наследуется по материнскому типу. Доля отцовской мтДНК в зиготе составляет от 0 до 4 митохондрий, а материнских — 2500. К тому же не исключается, что после оплодотворения репликация отцовских митохондрий вообще блокируется.
- Комбинативная изменчивость мтДНК (мейоз) отсутствует. Нуклеотидная последовательность меняется в поколениях только за счёт мутаций.
- Митохондриальный геном непрерывен, т.е. не содержит интронов. В нём имеется всего лишь несколько межгенных пар нуклеотидов или их вообще нет. Известно только одно исключение — около 1000 пар нуклеотидов — интрон в области промоторов (Д-петля). В мтДНК нет защитных гистонов

и системы репарации ДНК. Такая организация определяет примерно в 10 раз большую скорость мутирования по сравнению с ядерной ДНК.

- Большинство генов мтДНК чередуются с одним геном транспортной РНК или более, которые служат разделяющими сигналами для дальнейшего процессинга первичных транскриптов.
- Внутри одной клетки могут функционировать митохондрии с разными типами мтДНК. Это состояние называют *гетероплазмией*. Присутствие в клетках митохондрий с одним типом мтДНК называется *гомоплазмией*.
- В мтДНК транскрибируются или транслируются обе цепи. Код мтДНК слегка отличается от универсального (UGA кодирует триптофан, AUA кодирует метионин, AGA и AGG являются стоп-кодонами).
- Мутации генов мтДНК лежат в основе митохондриальных болезней, отличающихся от моногенных болезней не только особенностями передачи из поколения в поколение по материнской линии, но и своеобразными общими чертами клинической картины. Патологические мутации мтДНК открыты в каждом типе митохондриальных генов.

Генный уровень

Основное внимание в генетике всегда уделялось гену. Благодаря комплексному подходу к изучению генов (от фенотипа на уровне организма до расшифровки нуклеотидной последовательности) накопилась обширная информация о строении и функции генов. Под термином «ген» понимают последовательность нуклеотидов в ДНК, которая обусловливает определённую функцию в организме или обеспечивает транскрипцию другого гена.

На основе данных по секвенированию определено, что в геноме человека чуть более 30 000 генов, а не 70 000–100 000, как считали ранее. Сотни генов, вероятно, получены человеком в результате горизонтальной передачи, начиная от бактерий.

Гены человека более комплексные, чем у других изученных организмов (например, у дрозофилы). Благодаря *альтернативному сплайсингу* число синтезируемых белковых продуктов, очевидно, в 1,5–2 раза больше, чем число генов. Явление альтернативного сплайсинга заключается в следующем. Из одного и того же первичного РНК-транскрипта в процессинге РНК в разных тканях образуется не один, а несколько разных по длине мРНК-транскриптов. Соответственно синтезированные полипептиды также будут различными. Таким образом, одна и та же ДНК-последовательность может кодировать не один, а несколько разных полипептидов.

Размер генов человека, число экзонов и интронов в них варьируют в широких пределах (табл. 1.6).

Большинство генов имеет размеры до 50 000 пар нуклеотидов (табл. 1.7).

Как известно из менделевской генетики, различные аллели могут проявляться в трёх вариантах: доминантном, рецессивном и кодоминантном. В геноме человека это правило в отдельных случаях нарушается.

В табл. 1.8 приведены примеры то доминантного, то рецессивного проявления одних и тех же фенотипов, обусловленных различными мутациями в одном и том же гене.

Таблица 1.6. Классификация генов человека по размеру

Категория и первичный продукт	Размер, тыс. пар нуклеотидов	кДНК (мРНК), тыс. пар нуклеотидов	Число интронов
Малые			
α-глобин	0,8	0,5	2
β-глобин	1,5	0,6	2
Инсулин	1,7	0,4	2
Аполипопротеин Е	3,6	1,2	3
Паратиреоидный гормон	4,2	1,0	2
Средние			
Белок С	11,0	1,04	7
Коллаген I про-α1	18,0	5,0	50
Коллаген I про-α2	38,0	5,0	50
Альбумин	25,0	2,1	14
Аденозиндезаминаза	32,0	1,5	11
Фактор IX свёртывания крови	34,0	2,8	7
Каталаза	34,0	1,6	12
Рецептор липопротеинов низкой плотности	45,0	5,5	17
Большие			
Фенилаланингидроксилаза	90,0	2,4	12
Гигантские			
Фактор VIII свёртывания крови	186,0	9,0	26
Тиреоглобулин	>300,0	8,7	>36
Трансмембранный регулятор транспорта Cl^-	~230	6,5	27
Супергигантские			
Дистрофин	>2000,0	~16,0	>60

Таблица 1.7. Распределение генов человека по размеру

Размер, тыс. пар нуклеотидов	% общего числа
<10	23,3
10–25	35,6
26–50	20,2
51–100	13,0
101–500	6,7
>500	1,2

Таблица 1.8. Доминантные и рецессивные формы одних и тех же патологических состояний, обусловленные различными мутациями в одном и том же гене

Болезни	Белковый продукт (символ гена)
Тромбофилия вследствие недостаточности антитромбина III	Антитромбин III
Генерализованная резистентность к тиреоидному гормону	Рецептор к тиреоидному гормону THR1
Дистрофический буллёзный эпидермолиз	Коллаген, тип VII (COL7A1)
Комбинированная недостаточность гормонов гипофиза	Гипофизспецифический фактор транскрипции PIT1
Пигментный ретинит	Родопсин
Врождённая миотония	Хлорный канал склетных мышц (CLCN1)
β-Талассемия	β-Глобин
Болезнь фон Виллебранда	Фактор фон Виллебранда (VWF)
Изолированная недостаточность соматотропного гормона	Соматотропный гормон-1 (GH1)
Инсулинрезистентный сахарный диабет с пигментно-сосочковой дистрофией кожи (*acantosis nigricans*)	Инсулиновый рецептор (INSR)

Эти данные необходимо принимать во внимание при медико-генетическом консультировании, когда родословная не «укладывается» в рамки привычных типов наследования.

Функции генов

Накопленные сведения о генах человека позволяют выделить следующие группы по функциям первичного продукта: ферменты; модуляторы функции белков; рецепторы; транскрипционные факторы; внутриклеточный матрикс; внеклеточный матрикс; трансмембранные переносчики; каналы; клеточные сигналы; гормоны; экстраклеточные переносчики; иммуноглобулины.

Безусловно, есть ещё и гены с неизвестным пока действием.

Наибольшую функциональную категорию составляют гены, кодирующие ферменты (31,2% общего числа). В 2 раза меньше генов — модуляторов белковой функции (13,6%). Они стабилизируют, активируют, свёртывают или влияют иным образом на функции белка. Каждая из остальных категорий генов составляет менее 10% общего числа.

Сроки развития наследственных болезней во многом зависят от функции вовлечённого в патологию гена. Болезни, ассоциированные с генами, кодирующими полипептиды во всех функциональных категориях, могут проявляться в любом периоде жизни. Гены, кодирующие транскрипционные факторы, избыточно представлены среди генов, вызывающих болезни с внутриутробным началом. Эта концентрация болезней, идущих от аномалий транскрипционных факторов, вероятно, отражает важную роль этих белков в оркестровке развития на ранних стадиях онтогенеза. В связи с этим неудивительно, что гены, кодируюшие транскрипционные факторы, составляют более 30% генов, ассоциируемых с фенотипами врождённых пороков развития.

Особенно высока доля болезней с началом на 1-м году жизни, вызванных дефектами в генах, кодирующих ферменты (47%). В принципе это полностью соответствует прогнозированию биологических эффектов и клиническим наблюдениям. Развивающийся плод имеет доступ к материнской метаболической системе гомеостаза через плаценту. Таким образом, новорождённые с врождёнными нарушениями, вызванными недостаточностью ферментов, обычно нормальны при рождении, симптомы нарушения гомеостаза развиваются после реализации дефекта в его собственной системе метаболизма.

Болезни, вызванные дефектами генов, кодирующих ферменты, наследуются по аутосомно-рецессивному типу, а вызванные генами, кодирующими модуляторы белковой функции или рецепторы, — по аутосомно-рецессивному или аутосомно-доминантному. Болезни, вызванные генами транскрипционных факторов, относятся к группе аутосомно-доминантных.

Закономерности формирования наследственных болезней во времени строго соответствуют роли и месту первичных продуктов в онтогенезе. Болезни транскрипционных факторов развиваются внутриутробно, патология ферментов — в течение 1-го года жизни, рецепторов — в возрасте от 1 года до пубертатного периода, модуляторов белковой функции — в периоде до 50 лет.

Клетка функционирует благодаря строго скоординированным функциям генов. Количественное распределение генов, участвующих в основных процессах типичной клетки человека, следующее: синтез РНК и белков — 22%; клеточное деление — 12%; клеточные сигналы — 12%; защита клетки — 12%;

обмен (метаболизм) — 17%; клеточные структуры — 8%; неизвестная функция — 17%.

Как известно, одним из основных правил наследования признаков является правило эквивалентности реципрокных скрещиваний, т.е. равнозначной функции аллеля, полученного от отца или от матери. Однако, как показали подробные исследования, это правило может не соблюдаться. Функции генов взаимосвязаны и могут изменяться вплоть до дифференциального выключения одного из аллелей на протяжении всего онтогенеза. Такие случаи наследования объясняют генетическим импринтингом.

Генетический импринтинг — эпигенетический процесс, дифференциально «маркирующий» локусы хромосом одного из родителей, что приводит к выключению экспрессии генов, в них расположенных. Следовательно, в участках генома, подверженных импринтингу, обнаруживается моноаллельная (а не биаллельная) экспрессия генов, т.е. (если импринтирован материнский ген) экспрессируется только отцовский, и наоборот. Неэквивалентный вклад родителей в геном потомства обусловливает отклонение от менделевских законов, согласно которым вклад каждого из родителей в наследственность потомков равнозначен. Таким образом, фенотипические проявления конкретного гена могут меняться вследствие трёх причин: его делеции, мутации в нём и эпигенетического выключения экспрессии. Речь идёт о стойких функциональных различиях экспрессии гомологичных генов у потомства. Механизмом импринтинга наиболее вероятно является специфическое метилирование цитозиновых оснований ДНК, которое выключает транскрипцию гена.

Известно около 30 генов в геноме человека, подверженных импринтингу и имеющих тканеспецифичную моноаллельную экспрессию, а также 3 кластера генов, локализованных в хромосомах 7q32, 11p15, 15q(11.2-13). Они имеют прямое отношение к наследственной патологии (опухоли, синдромы Прадера–Вилли, Ангельмана и др.).

Генетический импринтинг может проявляться не только на уровне гена или кластера генов. Он может затрагивать целую хромосому (однородительские дисомии) и даже геномы. Эффекты геномного импринтинга у человека изучены на примере пузырного заноса (табл. 1.9).

Таблица 1.9. Последствия разных вариантов импринтинга целого генома у человека

Генетическая «композиция»	Последствия
Хромосомный набор 2n. Яйцеклетка без ядра. Два сперматозоида с Х-хромосомами (андрогенез)	Ранний эмбриогенез нормальный. Далее ткани собственно эмбриона не формируются. Бурно разрастается трофобласт с образованием полного пузырного заноса
Хромосомный набор 2n. Яйцеклетка с двойным набором хромосом. Сперматозоиды не участвуют в оплодотворении (гиногенез)	Образуется тератома, включающая все 3 зародышевых листка. Плацентарная ткань отсутствует
Хромосомный набор 3n. Андроид (2 отцовских + 1 материнский)	Большая голова плода. Маленькое веретенообразное тело. Отставание в росте и развитии. Большая кистозная плацента. Частичный пузырный занос
Хромосомный набор 3n. Гиноид (2 материнских + 1 отцовский)	Плацента недоразвита. Эмбрион и плод не развиваются (недифференцированная клеточная масса)

Из представленных в табл. 1.9 данных можно сделать вывод, что развитие плаценты обеспечивается геномом отца, а раннее развитие эмбриональных структур обеспечивается геномом матери.

Генетические карты

Составной частью сведений о геноме человека наряду с нуклеотидной последовательностью являются генетические карты хромосом, т.е. схемы, описывающие порядок расположения генов и других генетических элементов на хромосоме с указанием расстояния между ними. Генетическое расстояние измеряется по частоте рекомбинации между гомологичными хромосомами и выражается в сантиморганидах (сМ). Одна сМ соответствует частоте рекомбинации, равной 1%. Длина всего генома человека равна примерно 3000–3500 сМ.

Изучение групп сцепления и составление карт хромосом первоначально основывались на анализе «расщепления» фенотипов в потомстве формально-генетическими методами. Применение молекулярно-генетических методов значительно ускорило картирование генов, а секвенирование генома позволяет составить полные генетические карты для всех хромосом.

На рис. 1.8. представлена в качестве примера карта хромосомы 3 по генам, патологические мутации в которых ведут к наследственным болезням. Такие



Рис. 1.8. Патологическая анатомия хромосомы 3.

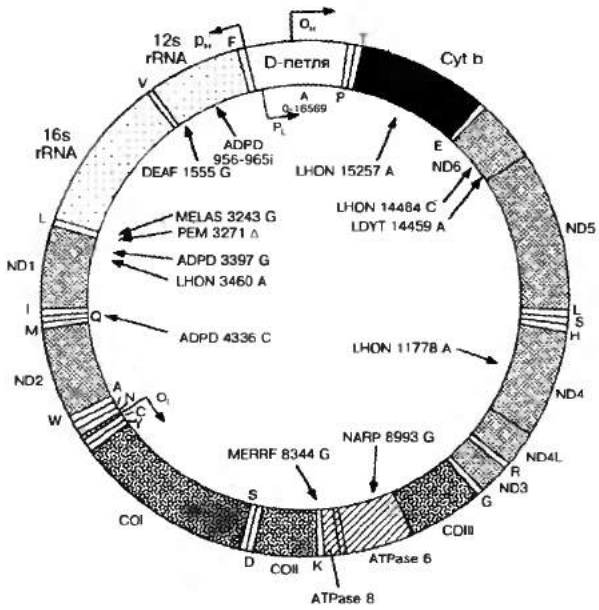


Рис. 1.9. Структура митохондриального генома и примеры митохондриальных болезней. ADPD — Болезнь Альцгеймера / болезнь Паркинсона; DEAF — нейросенсорная потеря слуха; LHON — наследственная нейроофтальмопатия Лебера; LDYT — LHON и дистония MELAS (митохондриальная миопатия, энцефалопатия, молочнокислый ацидоз и приступы судорог); MERRF — миоклональная эпилепсия в сочетании с необычно красными мышечными волокнами; NARP — нейропатия, атаксия и пигментный ретинит; PEM — летальная прогрессирующая энцефаломиопатия.

карты называют патологической анатомией генома человека. Следует отметить, что это далеко не полная карта, она постоянно пополняется.

Примером полной генетической карты может быть геном митохондрий (рис. 1.9), наиболее точно расшифрованный и секвенированный.

На рис. 1.9 видно, что каждый ген митохондрий занимает своё положение.

Знание генетических карт необходимо в разных разделах медицинской генетики: для диагностики болезней методом сцепления; оценки патологических эффектов хромосомных транслокаций; решения вопросов эволюционной и популяционной генетики.

Геномика патогенных бактерий и вирусов

Геномика микроорганизмов имеет прямое отношение к клинической медицине. Закономерности геномной организации патогенных бактерий и вирусов позволяют более точно понять природу инфекционного процесса, определить направление создания вакцин, уточнить патогенные мишени микроорганизмов для создания лекарств.

Секвенирование генома бактерий началось в конце 80-х годов XX века, когда уже были созданы методические предпосылки. Первым секвенированным бактериальным геномом был геном *Mycoplasma genitalium* (1995). За последние годы список полностью секвенированных геномов бактерий увеличился до 20 видов, среди которых представители таких родов патогенных бактерий, как *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Corynebacterium*, *Yersinia* и др. В табл. 1.10 приведены некоторые примеры расшифрованных геномов бактерий.

Как показали геномные исследования, патогенные бактерии весьма разнообразны по комбинаторике генов, определяющих патогенность. У них имеются специфические гены, контролирующие синтез факторов вирулентности (адгезины, инвазины, порины, токсины, гемолизины). Большинство таких генов собрано в кластеры («островки патогенности»). Они могут быть локализованы в хромосоме бактерии или в плазмидах. «Островки патогенности»

Таблица 1.10. Патогенные бактерии, геномы которых секвенированы

Бактерия (штамм)	Болезнь	Размер генома, пар нуклеотидов
Mycoplasma pneumoniae	Пневмония	816
Mycobacterium tuberculosis (H37Rv)	Туберкулёз	4411
Neisseria meningitidis (MC58)	Менингит	2272
Vibrio cholerae (El-Tor 16961)	Холера	4033
Helicobacter pylori (26695)	Гастрит, язвенная болезнь	1667
Treponema pallidum (Nichols)	Сифилис	1138
Chlamidia trachomatis	Трахома	106
Hemophilus influenzae (Rd)	Отиты, ОРЗ	1830

участвуют в геномных перестройках, что и определяет приспособляемость и широкую внутривидовую вариабельность бактерий.

Поскольку геномы бактерий небольшие (от 100 000 до 4 млн пар нуклеотидов), многое удалось уже сделать в области функциональной геномики. И структурные, и функциональные исследования геномов патогенных бактерий показывают их высокую пластичность. Эти представления имеют непосредственное практическое значение, во-первых, для разработки экспресс-методов типирования бактерий и оценки риска бактериальной контаминации; во-вторых, для создания лекарств, нацеленных на специфические мишени, блокирующие работу генов патогенности; в-третьих, для более целенаправленного создания вакцин.

Что касается геномики вирусов, то для большинства патогенных для человека вирусов (возбудителей вирусных гепатитов, ВИЧ-инфекции и СПИДа, герпесвирусных инфекций, натуральной оспы, гриппа и др.) уже известна первичная нуклеотидная последовательность полноразмерного генома (структурная геномика). Более того, накоплено много данных по функциональной геномике (роль отдельных фрагментов в формировании вторичной структуры генома, в образовании белков вирионов, в репликации и сборке вирионов). Именно геномные исследования вирусов позволили объяснить их высокую пластичность (способность к рекомбинации, наличие гипервариабельных областей). Многие вирусы формируют длительную персистентную инфекцию, в результате которой происходит селекция новых вариантов вируса с изменённой первичной последовательностью, а следовательно, с изменёнными патогенными и антигенными свойствами.

Несмотря на интенсивные поиски участков в геномах вирусов (сайтов), ответственных за патогенные свойства вирусов, они до сих пор не обнаружены, т.е. функциональная геномика вирусов ещё не достигла такого уровня, как структурная. Результаты исследований позволяют с большой вероятностью думать о том, что патогенные свойства вирусов являются полифункциональным признаком, детерминируемым многими сайтами генома.

Практическое приложение сведений о нуклеотидной последовательности геномов многих патогенных вирусов уже широко реализуется. Генно-инженерным путём создаются непатогенные фрагменты геномов вирусов в составе плазмидных векторов. Такие векторы с вирусом способны к экспрессии в

высоких концентрациях белков вирусов, которые необходимы для приготовления диагностических и вакцинных препаратов. Развивается технология получения ДНК-вакцин против СПИДа, гепатита С и других вирусных инфекций. Создана эффективная рекомбинантная вакцина против гепатита В.

Как и в геномике патогенных бактерий, сведения о функциональных свойствах отдельных участков геномов вирусов служат основой для молекулярного дизайна лекарственных средств, эффективно подавляющих размножение вируса в клетке.

Заключение

Последние 10 лет интенсивного развития геномики и особенно геномики человека обеспечили новый этап в развитии медицины и её переход на молекулярный уровень. Геномика человека является основой молекулярной медицины. Резкое увеличение геномной информации стало стартовой точкой для переосмысления процессов развития человека и его болезней. Развитие патологических процессов прослеживается на молекулярном уровне от первичного продукта гена до исхода заболевания.

Полные данные по нуклеотидной последовательности генома ускоряют генетический анализ человека. В связи с этим изменяется фокус направлений в биомедицинских исследованиях.

В предыдущие годы основное внимание в изучении наследственности человека было сосредоточено на структурной геномике (секвенировании генома). Теперь фокус исследований направлен на функциональную геномику (межгенные сети, протеомика).

С середины 80-х годов XX века обнаружение генов (их идентификация вплоть до нуклеотидной последовательности) осуществлялось главным образом через картирование генов (метод позиционного клонирования). Сведения по геному человека позволяют обнаруживать гены на уровне нуклеотидных последовательностей быстрее и точнее.

До последнего времени акцент в изучении наследственной патологии был на моногенных болезнях и на анализе одного гена. Теперь он сдвигается в сторону мультифакториальных болезней, анализа множественных генов и мониторинга предрасположенности.

Изучение действия гена (первичных продуктов) всегда считалось «высшим пилотажем» в генетике, но теперь исследования должны больше концентрироваться на механизмах регуляции действия гена.

С точки зрения общей патологии достижения геномики изменяют направление от изучения этиологии наследственных болезней (специфические мутации) к их патогенезу (механизмы формирования патологического фенотипа).

При обсуждении значимости секвенирования генома человека нередко раздаются необоснованные обещания. В науке не раз бывало так (например, в онкологии), что вполне объективно прогнозируемые результаты разработок не сбывались, потому что проблема (явление, болезнь) оказывалась сложнее, и прямая экстраполяция прогресса не оправдывалась. Знание генома человека, несомненно, приведет к прогрессу во многих (если не во всех) разделах

медицины, но маловероятно, что это единственное направление, в котором будет развиваться медицина.

Исходя из уже реализуемых в практическом здравоохранении достижений генетики, можно прогнозировать следующие перспективы использования результатов геномных исследований:

- широкое применение генодиагностики наследственных болезней, в том числе пренатальной;
- техническая доступность преимплантационной диагностики в основных медико-генетических центрах;
- генетическое тестирование на болезни с наследственным предрасположением и принятие профилактических мер;
- новые подходы и методы лечения, в том числе генная терапия отдельных заболеваний;
- создание новых типов лекарств на основе геномной информации (фармакогеномика).

Накопление генетической информации в широком плане будет проверяться медициной и использоваться здравоохранением для разных контингентов населения. Новорождённых детей будут обследовать на наличие болезни, беременных — на наличие патологии плода. Уже есть предпосылки для выявления детей с высоким риском раннего атеросклероза с целью раннего начала лечения, чтобы предупредить изменения в сосудах во взрослом состоянии. Супруги могут получить сведения об их генетическом статусе в отношении наследственной болезни у ребёнка до планирования деторождения. Население среднего и более старшего возраста может быть обследовано на предмет риска многих болезней, которые могут быть предупреждены (или облегчены) путем диетического или лекарственного подхода. Проверка индивидуальной чувствительности к лекарствам молекулярно-генетическими методами должна стать стандартной процедурой перед лечением.

Ключевые слова и понятия

Генетика человека
Медицинская генетика
Клиническая генетика
Аксиомы медицинской генетики
Менделизм в генетике человека
Евгеника
Молекулярная медицина
Генетические технологии в медицине
Частота наследственной патологии
Причины детской смертности

Контрольно-обучающие вопросы

1. Менделизм в генетике человека начался:

а) с середины XIX века (Г. Мендель, В.М. Флоринский, Ф.Гальтон);
б) с конца XIX века (А. Вейсман, А. А. Остроумов);
в) с начала XX века (переоткрытие законов Г. Менделя);
г) в 1910–1920 гг. (Т.Х. Морган; хромосомная теория наследственности);
д) в 1940–1950 гг. (открытие информационной роли и структуры ДНК);
е) в 1950–1960 гг. (новая эра цитогенетики человека).

2. Объектом изучения клинической генетики являются:
а) больной человек;
б) больной и больные родственники;
в) больной и все члены его семьи, в том числе и здоровые.

3. Генетические технологии в медицине и здравоохранении применяются для:
а) изучения причин клинического полиморфизма болезней;
б) создания новых вакцин;
в) диагностики наследственных и инфекционных болезней.

4. Основоположник клинической генетики в России:
а) Н.К. Кольцов;
б) А.С. Серебровский;
в) С.Н. Давиденков;
г) Н.В. Тимофеев-Ресовский;
д) Н.П. Дубинин.

5. Наследственная отягощённость человеческой популяции включает в себя:
а) накопленные в процессе эволюции патологические мутации;
б) вновь возникающие мутации в соматических клетках;
в) вновь возникающие мутации в половых клетках;
г) распространённость наследственных болезней.

6. Частота наследственных и врождённых заболеваний среди новорождённых составляет:
а) 5–5,5%;
б) 3–3,5%;
в) 9–10%;
г) 0,1–1%.

7. Негативная евгеника:
а) раздел генетики человека по изучению причин ухудшения природы человека;
б) освобождение человечества от наследственной патологии путём насильственной стерилизации;
в) улучшение природы человека путём отбора лучших представителей человечества и их предпочтительного размножения;
г) насильственное ограничение репродуктивной свободы человека.

8. Число известных клинических форм наследственных заболеваний составляет примерно:
а) до 3000;
б) 4000–4500;
в) 6000–10 000;
г) 80 000–100 000.

9. Исключите неправильные утверждения:
а) нет таких признаков, которые бы зависели только от наследственности или только от среды;
б) наследственная изменчивость, ведущая к вариациям нормальных признаков и наследственным болезням — два разных вида изменчивости;
в) в ближайшее время ожидается резкий рост частоты наследственной патологии вследствие увеличения мутагенной «нагрузки», миграции населения и других популяционных факторов;
г) новые мутации могут «закрепляться» в популяции путём естественного отбора.

10. Доля наследственных и врождённых болезней среди причин смерти детей на 1-м году жизни составляет:
а) 50%;
б) 70%;
в) 25%;
г) 5%.

Not for sale !!!
For preview only !!!
If You like this book - buy it!

Scanned by Mykhaylo (molbiol@ukr.net)

ГЛАВА 2

НАСЛЕДСТВЕННОСТЬ И ПАТОЛОГИЯ

ИЗМЕНЧИВОСТЬ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ПРИЗНАКОВ КАК ОСНОВА ПАТОЛОГИИ

Стабильность генетического аппарата и обусловливаемый этим аппаратом консерватизм наследственности — лишь одна сторона наследственности. Другая её сторона, столь же неотъемлемая от живого, как и первая, — изменчивость. В совокупности наследственность и изменчивость обеспечили и сохранение жизни на Земле, и непрекращающуюся биологическую эволюцию. Наследственная изменчивость организма обеспечивает необходимую ему приспособляемость к условиям существования как в пределах жизни одного индивида, так и в рамках существования биологического вида в целом.

Наследственное многообразие человека — результат длительной эволюции живой материи. При этом надо иметь в виду особенности эволюции **человека как биологического и социального существа**. У человека как социального существа естественный отбор со временем протекал всё в более специфических формах, что, безусловно, расширяло наследственное разнообразие популяций. Сохранялось то, что могло «отметаться» у животных, или, наоборот, терялось то, что нужно животным. Например, более полноценное обеспечение себя пищей и возможность удовлетворять потребность в витамине С позволили человеку в процессе эволюции «утерять» ген L-гулонолактоноксидазы, катализирующей у животных синтез аскорбиновой кислоты. Наличие этого гена у животных страхует их от развития цинги, а человек из-за такой «всеобщей врождённой ошибки метаболизма» подвержен авитаминозу С. В процессе эволюции человек «приобретал» и нежелательные признаки, имеющие прямое отношение к патологии человека. Большинство видов животных невосприимчиво к диф-

терийному токсину и вирусу полиомиелита, потому что у животных отсутствуют компоненты мембраны клеток, обеспечивающие восприятие того или другого патогенного фактора. У человека эти компоненты есть. Гены, их детерминирующие, уже идентифицированы. Например, для восприятия дифтерийного токсина такой ген локализован в 5-й, для вируса полиомиелита — в 19-й хромосоме.

Большинство мутаций увеличивает полиморфизм человеческих популяций (группы крови, цвет волос, рост, разрез глаз и др.), но иногда мутации затрагивают жизненно важные функции, а это уже приводит к болезни. Таким образом, **наследственная патология — часть наследственной изменчивости**, накопившейся за время эволюции человека. Человек, став биологическим видом *Homo sapiens* (Человек разумный), как бы заплатил за «сапиентацию» своего вида накоплением патологических мутаций. На основе этих положений формулируется одна из главных концепций медицинской генетики **об эволюционном накоплении патологических мутаций в человеческих популяциях**. Подтверждением этой концепции являются патологические мутации у животных, по своим проявлениям сходные с наследственными болезнями у человека (ахондроплазии, гемофилии, мышечные дистрофии и др.), а также наличие наследственных болезней у людей, живших несколько тысячелетий назад (о чём можно судить по находкам патологических скелетов в раскопках и произведениям искусства).

На рис. 2.1 представлена скульптура супружеской пары с двумя детьми периода 2563–2423 гг. до н.э. (Музей египетского искусства в Каире). Дети и женщина нормальные. У мужчины укороченные конечности, уменьшенные кисти и стопы. Диагноз: одна из форм хондродистрофий, наиболее вероятно гипохондроплазия.



Рис. 2.1. Больной с гипохондроплазией, живший 4500 лет назад, в скульптурном изображении.

На картинах знаменитого испанского художника Р. Веласкеса (1599–1660) часто изображены люди низкого роста. Одно из его лучших полотен — «Sebastian de Morra» (1628). У изображённого на картине человека (рис. 2.2) большая голова, запавшая переносица, ризомелические пропорции конечностей. Диагноз: ахондроплазия.

Эволюция любого вида, в том числе и человека, в конечном счёте *сводится к эволюции генотипа*. В биологической эволюции человека болезнь как фактор естественного отбора могла играть существенную роль, а эволюция генотипа в свою очередь меняла нозоло-



Рис. 2.2. Больной с ахондроплазией (с картины Р. Веласкеса).

гию патологических процессов. Зависимость эволюции болезни от эволюции генотипа вряд ли может вызывать сомнение. Выше были приведены конкретные формы этой зависимости (цинга, дифтерия, полиомиелит). Факторы эволюции в течение длительного времени влияли не только на формирование биохимических, иммунологических, физиологических или морфологических свойств организма, но и на его патологические реакции, обусловливая значительно большее многообразие нозологических форм болезней у человека по сравнению с таковыми у животных.

Основным источником многообразия наследственных признаков и их непрекращающейся эволюции служит **мутационная изменчивость.** Способность ДНК мутировать сложилась в эволюции и закрепилась отбором, по-видимому, так же, как и способность противостоять мутационным изменениям, т.е. репарировать их. В организации ДНК заложена возможность ошибок её репликации наряду с возможностью изменения первичной структуры. Вероятность «сбоя» в точности репликации молекулы ДНК невелика: она составляет 10^{-5}—10^{-7}. Однако, принимая во внимание исключительно большое число нуклеотидов в геноме ($3{,}2 \times 10^9$ на гаплоидный набор), следует признать, что в сумме на геном клетки на одно её поколение приходится несколько мутаций в структурных генах. По мнению разных авторов, каждый индивид наследует 2—3 новые вредные мутации, которые могут давать летальный эффект или подхватываться отбором, увеличивая генетическое разнообразие человеческих популяций.

Изменение нуклеотидной последовательности молекулы ДНК может отразиться на первичной (аминокислотной) структуре белка или на регуляции его синтеза. Так, большой опыт изучения молекулярной природы мутаций гемоглобина показывает, что значительная часть таких мутаций не изменяет функции гемоглобина. Такие мутации нейтральны и не подвергаются отбору. Другие мутации приводят к функциональным отклонениям в молекуле белка. Эти отклонения в каких-то условиях жизни организма могут оказаться полезными, т.е. иметь адаптивное значение, поэтому сохранятся, а иногда и умножатся в последующих поколениях. Именно таким путём возникали и сохранялись в популяциях разнообразные варианты структурных, транспортных и ферментных белков организма. Свойственный организму человека широкий белковый полиморфизм, благодаря которому каждый индивид биохимически неповторим, обусловлен исходно мутационной изменчивостью и отбором адаптивных белковых вариантов.

Однако, если структурные отклонения несовместимы с выполнением белком его функции, а она жизненно важна для клетки (организма), мутация становится патологической и в дальнейшем либо исключается из популяции вместе с нежизнеспособной клеткой (организмом), либо сохраняется, обусловливая наследственную болезнь. В отдельных случаях гетерозиготные носители патологической мутации подвергаются положительному отбору. Примером этого служит ген серповидно-клеточной анемии, который широко распространился в популяциях, проживающих в эндемичных по малярии районах, вследствие большой устойчивости гетерозиготных носителей «аномального» гена (мутантного аллеля) к малярийному плазмодию.

Различные признаки организма по-разному устойчивы к мутационным изменениям, что связано, по-видимому, со значением признака и с его эволюционным «возрастом». Такие признаки, как гистоновые белки, входящие в состав хромосом, или сократительные белки актин и тубулин, или ферментные белки репликации и транскрипции, весьма консервативны и одинаковы не только у разных представителей человечества, но и у биологических видов значительной филогенетической отдалённости. По-видимому, мутации в соответствующих генах летальны. Большинство белков организма, особенно ферментных, существуют в нескольких изоформах и подвержены таким мутационным изменениям, которые ведут к патологии.

Патологические мутации различны по способности сохраняться и распространяться в популяциях. Одни из них, позволяющие их носителю сохранять плодовитость и не вызывающие серьёзных неблагоприятных сдвигов в фенотипе, могут передаваться из поколения в поколение длительное время. Такие признаки сегрегируют (распределяются) в поколениях согласно законам Менделя, и обусловленный ими генетический груз в популяциях может долго сохраняться. Некоторые комбинации условно патологических рецессивных аллелей могут давать селективное преимущество индивидам (выживаемость, плодовитость). Частота таких аллелей в популяции будет повышаться до определённого уровня в ряду поколений, пока не наступит равновесие между интенсивностью мутационного процесса и отбора. Частота разных мутантных аллелей этого рода может быть неодинаковой в различных популяциях, что определяется популяционными закономерностями (эффект родоначальника, частота кровнородственных браков, миграция и экологические условия). Под эффектом родоначальника подразумевают накопление патологических мутаций в ограниченной популяции от одного носителя болезни группе потомков.

Если вновь возникшая мутация имеет доминантное патологическое проявление и ведёт к летальному генетическому исходу (индивид не оставляет потомства), то такой мутационный груз не передаётся следующему поколению. Это обычно доминантные формы тяжёлых болезней, а также большая часть хромосомных болезней.

В целом эффекты генетического груза у человека выражены в эволюционно-генетических явлениях балансированного полиморфизма, летальности и сниженной фертильности.

На основе постоянно протекающих процессов изменения наследственности (мутаций) и отбора генотипов при длительной эволюции человека в популяциях сформировался **балансированный полиморфизм**. Под этим названием

понимают такое явление, когда в популяции представлены две формы аллелей одного гена или более, причём частота редкого аллеля составляет не менее 1%. Поскольку возникновение мутаций — редкое событие (1×10^{-7}), то, следовательно, частоту мутантного аллеля в популяции более 1% можно объяснить только каким-то селективным преимуществом этого аллеля для организма и постепенным накоплением в ряду поколений после его появления. Примерами балансированного полиморфизма являются группы крови АВ0, резус, гены муковисцидоза, фенилкетонурии, первичного гемохроматоза. Генетическое многообразие человека основано на балансированном полиморфизме, формировавшемся в течение десятков и сотен тысячелетий. Такое многообразие — основа развития человека как биологического вида. Вероятность возникновения и фиксации в популяциях какой-либо мутации с положительным эффектом в эволюционно «отлаженном» человеческом организме существует и в настоящее время, но она крайне мала. Практически новые мутации всегда дают отрицательный эффект.

К эффектам мутационного груза относится **летальность**. Она проявляется гибелью гамет, зигот, эмбрионов, плодов, смертью детей. Наиболее интенсивно летальные эффекты выражены в человеческих популяциях на уровне зигот. Примерно 60% зигот погибает до имплантации, т.е. до клинически регистрируемой беременности. Исходы всех клинически зарегистрированных беременностей распределяются следующим образом: спонтанные аборты — 15%, мертворождения — 1%, живорождения — 84%. Из 1000 живорождённых детей не менее 5 умирают в возрасте до года по причине наследственной патологии, несовместимой с жизнью. Таков объём летального груза мутационной изменчивости в популяциях человека с медицинской точки зрения.

Для большинства наследственных болезней характерна **сниженная фертильность**, обусловленная нарушением репродуктивной функции. Это ведёт к уменьшенному воспроизводству потомства (и больного, и здорового) в семьях с наследственной патологией.

Медицинские и социальные последствия мутационного процесса: **социальная дизадаптация** (инвалидность) больных, **повышенная потребность в медицинской помощи и сниженная продолжительность жизни** (*см.* главу 10).

РОЛЬ НАСЛЕДСТВЕННОСТИ И СРЕДЫ В РАЗВИТИИ ПАТОЛОГИИ

Любые проявления жизнедеятельности организма являются результатом взаимодействия наследственных и средовых факторов. Болезнь также развивается на основе тесного взаимодействия внешних повреждающих и внутренних факторов. Если сами внутренние факторы наследственно изменены, то возникает патологический процесс. Факторы внутренней среды в конечном счёте — результат взаимодействия генетических и средовых факторов в онтогенезе, потому что уровень гормонов в организме, особенности обмена веществ, иммунные реакции исходно определяются функционированием соответствующих генов, другими словами, генетической конституцией.

Наследственные факторы, определяющие основу внутренней среды организма в широком смысле слова, принимают самое непосредственное участие в формировании патологических процессов, либо выступая в роли этиологического фактора, либо участвуя в патогенезе заболевания. Процессы выздоровления и исхода болезни при прочих равных условиях во многом определяются генетической конституцией организма. Более того, генетические факторы существенно определяют даже смертность в возрасте от 20 до 60 лет. Об этом можно судить на основании обстоятельного близнецового исследования. Конкордантность близнецов по смертности в возрасте 20–60 лет от всех болезней составила у монозиготных пар 30,1%, а у дизиготных — 17,4%. Даже по смертности от травм конкордантность у монозиготных близнецов выше (6,9%), чем у дизиготных (3,9%).

С генетической точки зрения все болезни в зависимости от относительной значимости наследственных и средовых факторов в их развитии можно подразделить на 3 группы: наследственные болезни, болезни с наследственной предрасположенностью, ненаследственные болезни (рис. 2.3).

Наследственными болезнями называют такие болезни, этиологическим фактором которых являются мутации. Проявление патологического действия мутации как этиологического фактора практически не зависит от среды. Последняя может только менять выраженность симптомов болезни и тяжесть её течения. К заболеваниям этой группы относятся хромосомные и генные

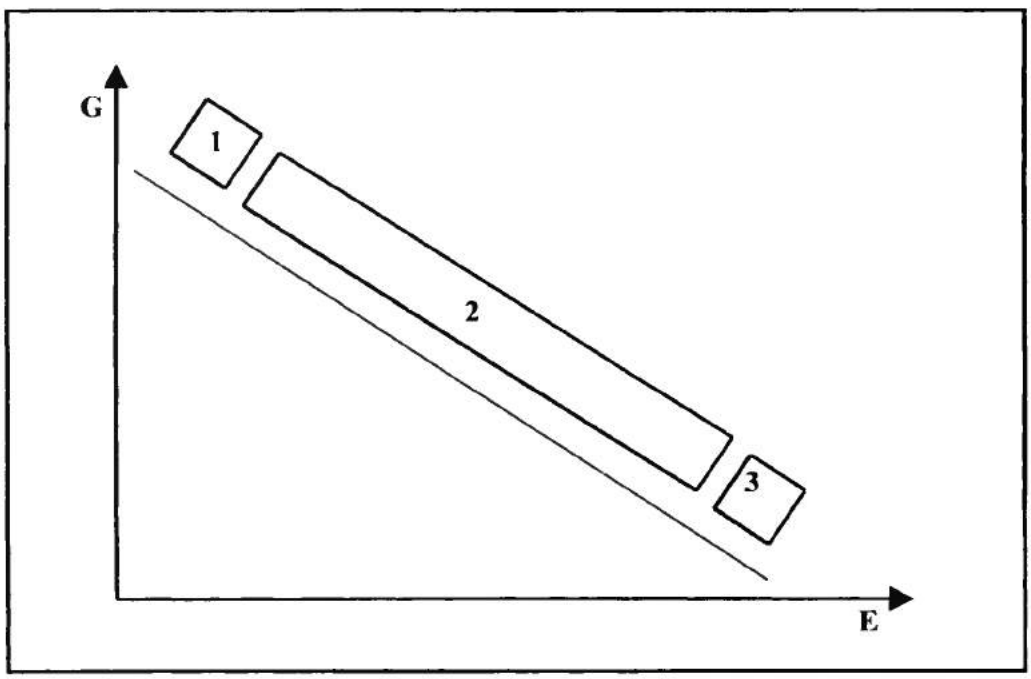


Рис. 2.3. Соотносительная роль генетических (G) и средовых (E) факторов в развитии болезней человека. 1 — наследственные болезни; 2 — болезни с наследственной предрасположенностью; 3 — ненаследственные болезни.

наследственные болезни с полным проявлением (болезнь Дауна, нейрофиброматоз, гемофилия, фенилкетонурия, муковисцидоз, ахондроплазия и т.д.). Болезнь может проявляться не обязательно в детском, но и в любом возрасте в соответствии с временными закономерностями генной экспрессии (например, средний возраст начала хореи Гентингтона равен 38–40 годам).

О болезнях с наследственной предрасположенностью говорят тогда, когда болезнь развивается у лиц с определённой генетической характеристикой под влиянием факторов окружающей среды. Эти болезни называют также мультифакториальными. Наследственность — этиологический и патогенетический фактор. Для пенетрантности мутантных генов необходим соответствующий фактор окружающей среды. К таким заболеваниям относятся, например, некоторые формы подагры, диабета, фармако- и экогенетические болезни. Подобные заболевания развиваются после контактов с проявляющим болезнь внешним фактором, специфическим для каждого мутантного гена. Этиологическими факторами могут являться средовые влияния, но частота возникновения и тяжесть течения болезней существенно зависят от наследственной предрасположенности (как в индивидуальном, так и в групповом варианте). К таким болезням относятся атеросклероз, гипертоническая болезнь, туберкулёз, экзема, псориаз, язвенная болезнь и др. Они возникают под действием внешних факторов (иногда не одного, а сочетания многих) гораздо чаще у лиц с наследственной предрасположенностью.

В происхождении **ненаследственных болезней** определяющую роль играет среда. Сюда относится большинство травм, инфекционных болезней, ожоги и т.д. Генетические факторы могут влиять только на течение патологических процессов (выздоровление, восстановительные процессы, компенсация нарушенных функций).

Приведенная выше схема (*см.* рис. 2.3) в некоторой степени условна, но она помогает оценить соотносительное значение наследственности и среды в развитии болезней человека. Диалектический подход к пониманию процессов развития показывает значение в этих процессах наследственных и средовых факторов. Именно поэтому анализ патологических процессов возможен только с учётом взаимодействия факторов наследственности и среды.

Генетическая программа индивида может участвовать в развитии патологии прямо или опосредованно. Передаваясь из поколения в поколение, она обеспечивает воспроизведение типологических характеристик человека как биологического вида и создаёт каждый раз (на основе генетических явлений и закономерностей) уникальный по генотипу индивид, в том числе по патологическим вариациям. При образовании гамет и затем зигот возможна любая перекомбинация аллелей от отца и матери, пополняемая новыми мутациями.

Факты, накопленные к настоящему времени медицинской генетикой, показывают многообразие соотносительной роли наследственности и среды в развитии любых видов патологии, кроме двух крайних ситуаций, т.е. полной независимости либо от генетических, либо от средовых факторов. Вклад каждого из компонентов может быть различным при разных видах патологии. Так, мутации этиологически обусловливают возникновение наследственных болезней. Факторы среды будут влиять в этом случае только на клиническую картину. Известно, что даже при жёсткой генетической детерминации патоло-

гии условия внешней среды и весь генотип в целом могут существенно модифицировать характер и степень проявления эффектов патологического гена.

Ряд внешнесредовых причин, несомненно, обусловливает заболевания при любом генотипе (ожоги, травмы). Но и в этом случае характер восстановления, интенсивность и разнообразие клинических проявлений, спектр возможных осложнений и вариантов исходов могут определяться не только характером повреждения, но и генетической конституцией организма.

Мутации как этиологический фактор

Этиологическими факторами наследственных болезней являются геномные, хромосомные и генные мутации. Заболевания, связанные с геномными (изменение числа хромосом) и хромосомными (изменения структуры хромосом) мутациями, называются **хромосомными болезнями**. Как правило, при хромосомных болезнях нарушаются сбалансированность набора генов и строгая детерминированность нормального развития организма. Это приводит к внутриутробной гибели эмбрионов и плодов, появлению врождённых пороков развития и других элементов клинической картины хромосомных болезней.

Большинство форм наследственных заболеваний обусловлено генными мутациями, т.е. молекулярными изменениями на уровне ДНК (муковисцидоз, гемофилия, фенилкетонурия, нейрофиброматоз, миопатия Дюшенна и т.д.). Это **генные болезни**.

Мутации транскрибируемых участков (определяющих аминокислотную последовательность в молекуле синтезируемого белка) приводят к синтезу аномального продукта, в то время как мутации нетранскрибируемых областей могут приводить к снижению скорости синтеза незаменимого белка разной степени выраженности. Фенотипически генные мутации могут проявляться на молекулярном, клеточном, тканевом и органном уровнях.

Множественность метаболических путей, функций белков в организме, ограниченность наших представлений о нормальном метаболизме затрудняют разработку обоснованной этиологической классификации генных болезней. Даже число генных болезней можно определить только ориентировочно (3500–4500), потому что нет строгих критериев нозологических форм ни с клинической, ни с генетической точки зрения. Например, с клинической точки зрения миопатии Дюшенна и Беккера являются разными формами, а с генетической точки зрения это результат мутации в одном и том же локусе. Более точно можно говорить о тех генах, в которых идентифицированы болезнь-обусловливающие мутации. В настоящее время известно около 1100 таких генов. Однако можно ожидать, что в ближайшее время на основе знаний генома человека процесс обнаружения генов и мутаций в них будет ускорен. В связи с тем что различные мутации в одном и том же гене часто приводят к отличающимся нарушениям, общее число болезней с *установленной мутационной природой* можно считать равным 1500.

Унаследование патологического гена (а в случае рецессивных мутаций — двух аллелей) не всегда сопровождается развёрнутой клинической картиной. Выше уже говорилось о возможном влиянии факторов внешней среды на про-

явление генов. Однако и другие гены, формирующие генотип особи, т.е. генетическую конституцию индивида, могут модифицировать проявление патологического гена. В таких случаях говорят о неполной **пенетрантности** и варьирующей **экспрессивности**. Поскольку генетическая среда для патологического гена всегда индивидуальна, возникают широкие возможности для разного проявления этого гена у различных индивидов.

Многие генные мутации обусловливают возникновение таких молекулярных форм белков, патологическое действие которых выявляется не в обычных условиях, а только при взаимодействии со специфическими факторами внешней среды. Это так называемые **экогенетические варианты**. Например, у лиц с мутациями в локусе глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы при лечении сульфаниламидами возникает гемолиз эритроцитов, у лиц с аномальной холинэстеразой введение дитилина приводит к длительной остановке дыхания (*см.* главу 7).

Наследственность и патогенез

Многие специфические стороны патогенеза наследственных болезней определяются характером повреждения генетических структур, но формируются на уровне целостного организма, что и обусловливает индивидуальные особенности протекания патологических процессов.

При хромосомных болезнях отклонения от нормального развития коррелируют, как правило, со степенью хромосомного дисбаланса. Чем больше хромосомного материала вовлечено в мутацию, тем раньше заболевание проявится в онтогенезе и тем значительнее будут нарушения в физическом и психическом развитии индивида. Как правило, избыток хромосом (или их частей) переносится гораздо благоприятнее, чем их недостаток.

Сопоставление фено- и кариотипа при хромосомных болезнях показывает, что специфические проявления синдрома зависят от небольших сегментов хромосом. Дисбаланс по большому объёму генетического материала приводит к более неспецифической картине поражения.

Каких-либо специфических черт патогенеза хромосомных болезней не обнаружено ни на молекулярном, ни на клеточном уровне. Характерная черта хромосомного дисбаланса — множественность пороков развития, затрагивающих разные органы и системы (черепно-лицевые дизморфии, пороки развития скелета, сердечно-сосудистой, нервной и мочеполовой систем).

Механизмы патогенеза моногенных заболеваний весьма разнообразны. Специфичность этих механизмов во многом определяется характером биохимических нарушений, обусловленных данной мутацией.

Некоторые общие закономерности патогенеза менделирующей (моногенной) патологии можно рассмотреть на примере наследственных болезней обмена, для которых установлена связь между мутантным геном и биохимической реакцией.

Патологические проявления развиваются как следствие сложного взаимодействия биохимических сдвигов и физиологических изменений в организме. Даже в случае сходства вида нарушения, например накопления субстрата, патогенетические механизмы развития различных заболеваний будут различны.

В одном случае накапливающийся субстрат может откладываться в клетках, приводя их к гибели, в других он легко покидает клетки и его концентрация в биологических жидкостях организма может многократно превысить нормальный уровень. Как результат этого возникают условия для существенного изменения кислотно-основного равновесия крови, конкуренция с физиологическим аналогом при транспорте через гематоэнцефалический барьер, накопление вещества в разных тканях.

Роль генетических факторов в патогенезе болезней неинфекционной природы выясняют через обнаружение ассоциаций таких болезней с менделирующими признаками (их называют **генетическими маркёрами**). Для некоторых заболеваний уже выяснена патогенетическая роль маркёров. Так, например, более высокая частота группы крови 0(I) системы АВ0 и статуса «несекретор» при некоторых формах язвенной болезни двенадцатиперстной кишки обусловлена участием этих систем в балансе защитных свойств слизистой оболочки. При фенотипе 0(I) и «несекретор» способность к слизеобразованию и защите слизистой оболочки снижена.

Специфичность патогенеза многих наследственных и ненаследственных болезней во многом может определяться состоянием иммунной и эндокринной систем организма, функции которых генетически детерминированы. Неблагоприятный наследственный фон может быть провоцирующим моментом в развитии любой патологии. Например, как правило, бессимптомная гетерозиготность по гену β-талассемии во время беременности приводит к развитию выраженной анемии, требующей терапевтического вмешательства. При мутациях в генетических системах репарации ДНК мутагенные и канцерогенные факторы ускоряют развитие злокачественных новообразований.

Наследственность и клиническая картина болезни

Многоплановость клинических и лабораторных проявлений любого заболевания охватывается понятием **клинического полиморфизма**. О причинах клинического полиморфизма в общей форме можно сказать, что он обусловлен взаимодействием генетических и средовых факторов. Именно поэтому объяснение клинического разнообразия болезней тесно связано с расшифровкой таких фундаментальных понятий генетики, как генетическая гетерогенность, пенетрантность, экспрессивность, плейотропия.

Генетические причины полиморфизма наследственных болезней обусловлены генетической уникальностью каждого индивида. Конкретные же механизмы обусловлены либо генетической гетерогенностью (мутации в разных локусах или множественные аллели), либо модифицирующим влиянием всего генотипа особи, т.е. генотипической конституцией индивида.

Истинный клинический полиморфизм наследственных болезней может быть обусловлен модифицирующим влиянием генотипа на проявление патологического гена, т.е. взаимодействием генов. На эту сторону клинического полиморфизма впервые обратил внимание С.Н. Давиденков, изучая наследование отдельных симптомов нервных болезней среди родственников больного. Согласно его гипотезе, наибольшие клинические проявления заболевание при-

обретает тогда, когда в одном генотипе объединяются «патологический задаток» и другие наследственные факторы, оказывающие сходно направленное действие. Усилительный тропизм, по С.Н. Давиденкову, специфичен для каждого гена.

Несмотря на общепринятость представлений о значении наследственности в реализации патологических процессов, до недавнего времени роль наследственности представляли в виде некоего недифференцированного фона. Однако многочисленные примеры связей некоторых генетически детерминированных полиморфных систем с особенностями патологических процессов убедительно свидетельствуют о значимой роли наследственности в индивидуальном характере патологии. Таким образом, в целом наследственная конституция организма — та база, которая может во многом определять индивидуальную специфику клинической картины наследственных и ненаследственных болезней. Хорошая иллюстрация сказанного — большие индивидуальные различия в силе иммунного ответа.

Не меньшую роль, чем генотипическая среда, в происхождении клинического полиморфизма наследственных болезней могут играть факторы внешней среды, взаимодействуя с наследственными факторами на любом этапе внутриутробной или постнатальной жизни. Например, богатая фенилаланином пища беременной усиливает развитие фенилкетонурии у будущего гомозиготного ребёнка. Более того, у генетически нормальных потомков женщин с фенилкетонурией наблюдаются внутриутробная задержка роста, отставание в умственном развитии, микроцефалия. Эти нарушения связаны с воздействием на плод высоких концентраций фенилаланина и его метаболитов в сыворотке крови беременной.

Болезни с наследственной предрасположенностью характеризуются ещё большим клиническим полиморфизмом по сравнению с моногенными заболеваниями, поэтому при многих мультифакториальных болезнях речь идёт о клиническом континууме с многообразием форм от субклинических до тяжёлых.

Наследственность и исходы заболеваний

Патогенное действие мутации (или мутаций) может приводить к летальному исходу на разных стадиях онтогенеза. Существенный вклад летальных и полулетальных мутаций во внутриутробную гибель и в раннюю постнатальную смертность не вызывает сомнений, хотя и не всегда можно разграничить, прямое это действие (этиологическое) или опосредованное через патогенез. Летальный эффект мутаций может проявиться сразу после оплодотворения. По-видимому, 50% всех зачатий не реализуется в беременность, в большинстве случаев в результате наследственных нарушений. Около 50% всех спонтанных абортов связано с генетическими факторами. В первой половине беременности происходит наибольшая элиминация эмбрионов и плодов. При этом чем раньше прерывается беременность, тем вероятнее, что причиной аборта были хромосомные аномалии. Хотя механизмы гибели различны, в целом они связаны с нарушениями генетического контроля различных этапов эмбриогенеза: от невозможности имплантации бластоцисты до неспособности кариотипически аномальных клеток формировать тканевые структуры.

Не только хромосомные аномалии, но и генные мутации обусловливают внутриутробную гибель. Известно свыше 150 таких нозологических форм. Существенное значение генетические факторы имеют и в перинатальной смертности. Почти у каждого 5-го перинатально умершего обнаруживается наследственная и врождённая патология.

Значение генетических факторов в летальных исходах не отрицает и не умаляет значения внешних факторов в структуре смертности, а лишь подчёркивает, что повреждающие воздействия (гипоксия, родовая травма, интоксикация, гипотрофия, инфекции) у детей с аномальным генотипом скорее приведут к смерти, чем у нормальных детей. Многие наследственные болезни приводят к смерти большинства больных с наследственной патологией в качестве первопричины либо являются неблагоприятным фоном, утяжеляющим течение ненаследственных болезней.

Существенный вклад в причины детской смертности вносят хромосомные болезни и такие наследственные генные болезни, как муковисцидоз, гипотиреоз, адреногенитальный синдром, фенилкетонурия и др.

Патологические мутации как этиологический фактор могут быть причиной хронических болезней. Наследственные болезни как результат действия мутации практически всегда относятся к хроническим процессам, если только мутация не приводит к летальным эффектам на эмбриональной стадии либо в раннем детстве. Хроническое течение характерно как для генных, так и для хромосомных болезней. Большинство наследственных болезней (в том числе болезни обмена веществ) характеризуется, как правило, прогредиентным течением. Генные мутации могут выражаться не только в специфических проявлениях, но и в неспецифическом снижении сопротивляемости организма сопутствующим заболеваниям, обусловливая хронизацию последних.

Наследственная конституция может существенно изменять эффективность проводимых лечебных мероприятий. Во-первых, это широко известные наследственно обусловленные патологические реакции на различные лекарственные вещества; во-вторых, это полиморфизм по скорости выведения или окисления некоторых лекарственных веществ либо метаболитов, модифицирующих фармакокинетику ряда других лекарственных препаратов.

Значение наследственности (летальный эффект или хроническое течение) проявляется не только для наследственных (как хромосомных, так и генных), но и для ненаследственных болезней. Хотя роль генетических факторов в процессе выздоровления при ненаследственных болезнях изучена недостаточно, но в общей форме ясно, что отдельные мутации или их сочетания приводят к пониженной способности организма выдерживать повреждающее влияние среды. Следовательно, у таких лиц выздоровление будет затягиваться, что и будет приводить к переходу патологического процесса в хронический. Действие конкретных генов в процессе хронизации ненаследственных болезней осуществляется через изменённую направленность биохимических реакций, нарушение гормонального статуса, снижение иммунного ответа и т.д. Например, при отсутствии каталазы в крови (наследственная акаталазия) наблюдаются хронические воспаления слизистых оболочек, при наследственных иммунодефицитных состояниях — хронические заболевания верхних дыхательных путей, носоглотки.

КЛАССИФИКАЦИЯ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПАТОЛОГИИ

В связи со сложной природой наследственной патологии есть несколько вариантов её классификации и с генетической, и с клинической точки зрения. Прямое отношение к классификации наследственной патологии имеет терминология, употребляющаяся в медицинской литературе.

Термин «**наследственные болезни**» неадекватен термину «**врождённые болезни**». Под врождёнными болезнями понимают такие состояния, которые существуют уже при рождении ребёнка. Врождённые болезни могут быть обусловлены наследственными и ненаследственными факторами. К последним относятся все врождённые пороки, возникшие в результате тератогенного действия внешних факторов, врождённые инфекции (сифилис, краснуха и др.). В то же время не все наследственные болезни являются врождёнными (очевидно, их около 50%). Некоторые заболевания проявляются в детском (миопатия Дюшенна, муковисцидоз), другие — в зрелом (миотоническая дистрофия, хорея Гентингтона) и даже в пожилом (болезнь Альцгеймера) возрасте.

Термин «**семейные болезни**» также не является синонимом термина «наследственные болезни». Семейные болезни могут быть наследственными и ненаследственными. Этот термин не говорит ни о чём, кроме того, что заболевание встречается среди членов одной семьи, да и само понятие семьи включает родственников от двух до нескольких поколений. Болезнь может быть обусловлена влиянием одинакового вредного фактора, который действует в семье: неправильное питание, плохая освещённость, сырая квартира, одна и та же вредная профессия (шахтёры, ткачи и др.). Иногда заболевания подразделяют на семейные и спорадические. При этом подразумевается для «семейного» наличие заболевания в семье, а для «спорадического» — его отсутствие. Таким образом, при подобной классификации большинство рецессивных заболеваний будет относиться к группе спорадических, поскольку в родословных (особенно если родословная не очень большая) часто не наблюдается других случаев этого заболевания. Термин «спорадический» можно с известной долей условности применять в случаях доминантных и хромосомных болезней. Спорадические случаи противопоставляются «унаследованным» от больного родителя, т.е. термин «спорадичность» подчёркивает первичное возникновение мутации.

Генетическая классификация наследственных болезней

В основу генетической классификации наследственных болезней положен этиологический принцип, а именно тип мутаций и характер взаимодействия со средой. Всю наследственную патологию можно разделить на 5 групп: генные болезни, хромосомные болезни, болезни с наследственной предрасположенностью (синонимы: мультифакториальные, многофакторные), генетические болезни соматических клеток и болезни генетической несовместимости матери и плода. Каждая из этих групп в свою очередь подразделяется в соответствии с более детальной генетической характеристикой и типом наследования.

Генные и хромосомные болезни

Как известно, в зависимости от уровня организации наследственных структур различают генные, хромосомные и геномные мутации, а в зависимости от типа клеток — гаметические и соматические.

Наследственные болезни в строгом смысле слова подразделяют на две большие группы: генные и хромосомные.

- **Генные болезни** — болезни, вызываемые генными мутациями.
- **Хромосомные болезни** определяются хромосомными и геномными мутациями.

Деление наследственных болезней на эти две группы не формальное. Генные мутации передаются из поколения в поколение в соответствии с законами Менделя, в то время как большинство хромосомных болезней, обусловленных анеуплоидиями, вообще не наследуется (летальный эффект с генетической точки зрения), а структурные перестройки (инверсии, транслокации) передаются с дополнительными перекомбинациями, возникающими в мейозе носителя перестройки.

Болезни с наследственной предрасположенностью

Болезни с наследственной предрасположенностью могут быть **моногенными** и **полигенными**. Для их реализации недостаточно только соответствующей генетической конституции индивида — нужен ещё фактор или комплекс факторов среды, «запускающих» формирование мутантного фенотипа (или болезни). С помощью средового фактора реализуется наследственная предрасположенность.

Генетические болезни соматических клеток

Генетические болезни соматических клеток выделены в отдельную группу наследственной патологии недавно. Поводом к этому послужило обнаружение при злокачественных новообразованиях специфических хромосомных перестроек в клетках, вызывающих **активацию онкогенов** (ретинобластома, опухоль Вильмса). Эти изменения в генетическом материале клеток являются этиопатогенетическими для злокачественного роста и поэтому могут быть отнесены к категории генетической патологии. Уже имеются первые доказательства того, что спорадические случаи врождённых пороков развития являются результатом мутаций в соматических клетках в критическом периоде эмбриогенеза. Следовательно, такие случаи можно рассматривать как генетическую болезнь соматических клеток.

Весьма вероятно, что аутоиммунные процессы и старение могут быть отнесены к этой же категории генетической патологии.

Болезни, возникающие при несовместимости матери и плода по антигенам

Болезни, возникающие при несовместимости матери и плода по антигенам (Аг), развиваются в результате иммунной реакции матери на Аг плода. Кровь

плода в небольшом количестве попадает в организм беременной. Если плод унаследовал от отца такой аллель Аг ($Аг^+$), которого нет у матери ($Аг^-$), то организм беременной отвечает иммунной реакцией. Антитела матери, проникая в кровь плода, вызывают у него иммунный конфликт. Наиболее типичное и хорошо изученное заболевание этой группы — гемолитическая болезнь новорождённых, возникающая в результате несовместимости матери и плода по Rh-Аг. Болезнь возникает в тех случаях, когда мать имеет Rh^- группу крови, а плод унаследовал Rh^+ аллель от отца.

Иммунные конфликты различаются и при несовместимых комбинациях по Аг группы АВ0 между беременной и плодом.

В целом эта группа составляет значительную часть патологии (в некоторых популяциях у 1% новорождённых) и довольно часто встречается в практике акушера-гинеколога и в медико-генетических консультациях.

Клиническая классификация наследственных болезней

Клиническая классификация наследственных болезней ничем не отличается от классификации ненаследственных болезней по органному, системному принципу или по типу обмена веществ, поэтому она очень условна. Поскольку наследственные болезни едины по этиологическому принципу (мутации), основу их классификации составляет прежде всего системный и органный принцип: нервные, нервно-мышечные, психические, болезни опорно-двигательного аппарата, кожи, зубочелюстной системы, крови и др. Естественно, что такой подход неоднозначен. Например, нейрофиброматоз (доминантная мутация) встречается и в нейрохирургических клиниках (у больных развиваются опухоли мозга), и в дерматологических клиниках, поскольку у этих больных первоначально появляются светло-коричневые обширные пятна и нейрофиброматозные узелки на коже, и в клиниках нервных болезней в связи с глубокими нейрофибромами. Больные с хореей Гентингтона являются пациентами и невропатолога, и психиатра, больные с гепатолентикулярной дегенерацией — терапевта и невропатолога. Можно найти очень немного наследственных болезней, при которых избирательно поражается одна система. Даже моногенно детерминируемые болезни вследствие плейотропного действия гена и вторичных патогенетических звеньев затрагивают разные органы и системы. Большинство генных мутаций, а тем более хромосомные и геномные, вызывают генерализованное повреждение какой-либо ткани (например, болезни соединительной ткани) или захватывают несколько органов. Вот почему многие наследственные болезни проявляются в виде синдромов или комплекса патологических признаков, на первый взгляд не связанных между собой.

Классификация наследственных болезней, выражающихся в нарушении обмена веществ, проведена по типу повреждения первичного звена обмена. Такая биохимическая классификация как бы объединяет генетический и физиологический (клинический) подход. По такому принципу различают наследственные болезни обмена углеводов, липидов, аминокислот, витаминов, пуринов и пиримидинов, биосинтеза гормонов и т.д.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ГОМЕОСТАЗА

Болезнь — одно из проявлений приспособительных реакций на действие повреждающих факторов окружающей среды. Поскольку каждый человек с генетической точки зрения строго индивидуален и неповторим, то и реакции каждого человека специфичны. То, что является благоприятным фактором для одного, может быть резко патогенным для другого индивида.

По мере развития медицины и проникновения биологической науки в глубинные механизмы «построения» и жизнедеятельности человека будут полнее распознаваться и условия, при которых происходит гармоничное развитие человека, сохраняется и укрепляется его здоровье или, наоборот, возникают нарушения функций и болезнь.

Гомеостаз как способность организма сохранять равновесие своей внутренней среды в условиях постоянно изменяющейся окружающей среды всегда основан на **норме реакции**, под которой понимают размах колебаний реакций организма на внешние воздействия без патологических отклонений. Эти реакции обусловлены врождёнными характеристиками организма, которые обеспечивают ему возможность вариаций любых признаков или параметров (физиологических, морфологических, биохимических, иммунологических) в доступных для организма пределах без неблагоприятных последствий. Не вызывает сомнений изначальная наследственная обусловленность и индивидуальных, и видовых признаков организма.

Наследственная информация, реализующаяся в индивидуальном развитии организма через биосинтез рибонуклеиновых кислот (РНК) и белков, обеспечивает формирование признаков и свойств организма не как стабильных, инвариантных по отношению к изменяющейся среде, а как способных к определённой вариабельности. Размах этой вариабельности, или его нижние и верхние границы, строго индивидуальны. Таким образом, норма реакции генетически обусловлена и формируется в процессе онтогенеза как один из элементов фенотипа в целом. В эволюционном формировании как самой нормы реакции, так и её генотипической обусловленности естественный отбор закрепил гибкие и варьирующие реакции организма на внешние воздействия или, другими словами, закрепил норму реакции. Следовательно, с позиции генетики **гомеостаз — генетически обусловленный компонент фенотипа**.

На рис. 2.4 представлено взаимодействие факторов среды и генетически детерминированных норм реакций в обеспечении здоровья или развития болезни.

Здоровье поддерживается за счёт гомеостаза всех компонентов внутренней среды организма на основе нормы реакции. Нарушение гомеостаза (дисгомеостаз) проявляется в виде болезни. Причинами дисгомеостаза могут быть либо усиленные воздействия факторов среды, либо ограниченные возможности врождённой нормы реакции организма.

Основу надёжности генотипа составляют следующие характеристики строения и функционирования генома человека: 1) дублированность его структурных элементов; 2) матричный принцип биосинтеза; 3) способность к репарации; 4) регуляция генной активности.

В эволюционном развитии живого появление диплоидных организмов обеспечило **пересортировку и рекомбинацию генетического материала** при образовании

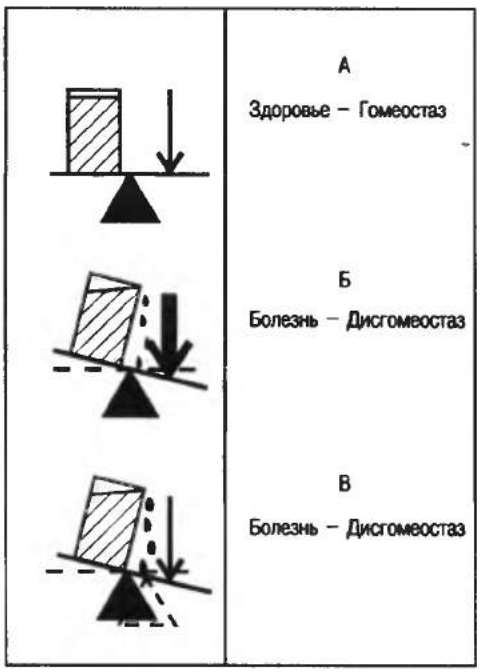


Рис. 2.4. Здоровье как гомеостаз (по Ч. Скрайверу, модифицировано). А — здоровье поддерживается на основе генетически детерминированной нормы реакции, обеспечивающей гомеостаз при умеренном воздействии факторов среды (гомеостаз); Б — болезнь, обусловленная усиленным действием факторов среды, которые выходят за пределы возможной нормы реакции (дисгомеостаз); В — болезнь, обусловленная генетически уменьшенной нормой реакции, при которой дисгомеостаз возникает при умеренных воздействиях факторов среды.

каждой новой половой клетки и при оплодотворении, что увеличивает размах генетической вариабельности. Существование всех генетических локусов в двух хромосомах повышает надёжность генетической детерминации признаков.

Дублированностью генетических элементов не исчерпываются компоненты стабильности генотипа. Гомеостаз самого генотипа заложен в **матричном принципе биосинтеза** ДНК (репликация) и РНК (транскрипция). Этот принцип обеспечивается двумя замечательными особенностями молекулы ДНК: двуспиральностью молекулярной структуры и способностью каждой из полинуклеотидных нитей-спиралей служить матрицей для синтеза новой нуклеотидной нити, которая комплементарна исходной нити и поэтому полностью соответствует ей. В процессе репликации самой ДНК обеспечивается точное воспроизведение генетической информации в ряду последовательных актов синтеза ДНК и последующих клеточных делений. В процессе транскрипции матричный синтез гарантирует точную, неискажённую трансформацию закодированной в ДНК генетической информации через нуклеотидные последовательности РНК в первичную аминокислотную последовательность молекул специфических белков.

Эволюция снабдила клетки разносторонними **механизмами восстановления** (или репарации) **повреждений генетических структур** (ДНК и хромосом). Абсолютно стабильного в организме ничего не может быть, в том числе не может быть абсолютно устойчивым генетический аппарат клеток. Первичная структура ДНК, хотя и с малой частотой, может изменяться при репликации ДНК. Эти события известны как «ошибки репликации». В гораздо большей степени ДНК повреждается от воздействия мутагенов окружающей среды или мутагенов, возникающих в организме.

К настоящему времени открыто несколько механизмов, с помощью которых устраняются те или иные повреждения ДНК. В их основе лежат ферментативные процессы.

Гомеостаз внутренней среды организма должен обеспечиваться, помимо только что изложенных фундаментальных механизмов, надёжностью **генетического контроля генной активности**. Механизмы такого контроля на молеку-

лярном и надмолекулярном уровнях пока не раскрыты. Однако кажется несомненным, что такой контроль удивительно помехоустойчив.

Хотя ещё не полностью выяснено, какими механизмами генетическая детерминация гомеостаза обеспечивает постоянство внутренней среды организма (фенотипический уровень), всё же можно предположить, что речь при этом идёт о молекулярно-генетических и биохимических цепочках событий от гена до признака. В ряде примеров можно расчленить физиологические механизмы гомеостатической реакции на составляющие.

В общей форме можно говорить о двух видах **генетической детерминации гомеостаза**. Один из них — контроль элементарных проявлений гомеостаза организма (выделение гормона, синтез фермента и т.д.). Другая группа проявлений гомеостаза — системные проявления. Разумеется, границы между элементарными и системными проявлениями гомеостаза условны. Чем больше расшифровывается цепочек генетической детерминации элементарных проявлений гомеостаза, чем глубже познаются звенья каждой из них, тем полнее и предметнее становятся наши представления о генетике и физиологии гомеостаза в целом. В качестве примеров генетической обусловленности **элементарной гомеостатической реакции** можно привести генетический контроль свёртываемости крови.

Генетический анализ **системных проявлений гомеостаза** представляет трудную задачу. Эти проявления интегральны, их невозможно свести к простой сумме элементарных реакций, за которыми стоят конкретные цепочки: ген → первичный его продукт → метаболические превращения продукта. На более высоком, системно-органном, уровне вступают в действие физиологические механизмы регуляции функций. Однако и в этом случае глубинную основу таких регуляций составляют унаследованные нормы реакций.

Ключевые слова и понятия

Эволюция генотипа человека
Наследственность и исходы болезней
Наследственность и выздоровление
Этиология наследственных болезней
Менделирующие (моногенные) болезни и признаки
Моногенные болезни
Хромосомные болезни
Роль наследственности в патогенезе
Генетические маркёры
Причины клинического полиморфизма болезней
Генетические основы хронических болезней
Наследственные болезни
Болезни с наследственной предрасположенностью
Врождённые болезни
Семейные болезни
Спорадический случай
Унаследованные болезни
Генетическая классификация болезней
Генетические болезни соматических клеток
Генетическая несовместимость матери и плода
Клиническая классификация наследственных болезней
Норма реакции
Генетическая обусловленность гомеостаза
Элементы стабильности генотипа

Контрольно-обучающие вопросы

1. Врождённые заболевания:
а) заболевания, обусловленные мутацией генов;
б) заболевания, проявляющиеся на 1-м году жизни ребёнка;
в) заболевания, проявляющиеся при рождении;
г) заболевания, не поддающиеся лечению.

2. Выберите верное утверждение:
а) течение естественного отбора у человека и животных не различается;
б) в процессе эволюционного развития человеческой популяции происходило накопление патологических мутаций, что привело к большему количеству нозологических форм у человека по сравнению с животными;
в) в процессе эволюции организмов выработались механизмы защиты ДНК от мутационных изменений.

3. Генетическая гетерогенность клинически сходных заболеваний обусловлена:
а) разными аллелями одного гена;
б) мутациями в разных локусах;
в) взаимодействием генетической конституции и среды.

4. Спорадический случай наследственной болезни:
а) пациент с наследственной болезнью, впервые обратившийся за медицинской помощью;
б) первый случай аутосомно-доминантной или хромосомной болезни в родословной;
в) единственный случай данной наследственной болезни в родословной;
г) пациент с наследственной болезнью, имеющий здоровых родителей.

5. При ненаследственных болезнях генетические факторы не влияют на:
а) этиологию;
б) сроки выздоровления;
в) исход заболевания;
г) эффективность лечения.

6. К генетическим болезням соматических клеток относятся:
а) болезни, не передающиеся по наследству;
б) злокачественные новообразования;
в) сахарный диабет;
г) некоторые спорадические случаи врождённых пороков развития;
д) психические заболевания.

7. Хромосомные болезни обусловлены:
а) генными мутациями;
б) хромосомными мутациями;
в) геномными мутациями;
г) изменениями межгенных участков структуры ДНК;
д) изменением числа и структуры хромосом.

8. Балансированный полиморфизм — существование в популяции двух форм аллелей или более одного гена, при этом частота редкого составляет не менее:
а) 10%;
б) 5%;
в) 1%;
г) 0,1%.

9. Проявления клинического полиморфизма этиологически единой формы заболевания выражаются:
а) различным временем манифестации;
б) различной тяжестью течения;
в) наличием вариантов ответов на терапию;
г) числом больных родственников.

10. К эффектам мутационного груза относятся:
а) акселерация;
б) летальность;
в) сниженная фертильность;
г) повышение приспособленности на популяционном уровне;
д) снижение продолжительности жизни.

11. Выберите верное утверждение:
а) фенотипические проявления небольших по протяжённости мутаций более специфичны, чем проявления «крупных» мутаций;
б) клинический полиморфизм обусловлен только генетическими и средовыми, но не межгенными взаимодействиями;
в) около 90% всех случаев спонтанных абортов связано с генетическими нарушениями у эмбриона;
г) клинический полиморфизм болезней с наследственной предрасположенностью больше, чем моногенных заболеваний.

12. Возможные последствия изменений нуклеотидной последовательности ДНК:
а) изменение аминокислотной структуры белка;
б) изменение функции белка;
в) синтез белка — продукта другого гена;

г) изменение регуляции синтеза белка;
д) отсутствие изменения функции белка.

13. Стабильность генотипа обеспечивается:
а) системой репарации ДНК;
б) дублированностью структурных элементов генотипа;
в) полуконсервативным характером редупликации ДНК;
г) матричным принципом биосинтеза;
д) адаптацией организма к факторам внешней среды;

14. Наследственные болезни человека появились:
а) в связи с уменьшением груза инфекционной патологии;
б) в связи с улучшением условий жизни и медицинской помощи;
в) в процессе эволюционного формирования человека как биологического вида;
г) в процессе социального формирования человеческого общества.

Not for sale !!!
For preview only !!!
If You like this book - buy it!

Scanned by Mykhaylo (molbiol@ukr.net)

ГЛАВА 3

СЕМИОТИКА И КЛИНИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА

ОБЩИЕ ЗАМЕЧАНИЯ

Семиотика наследственной патологии изучает признаки (симптомы) наследственных болезней и патологических состояний, вызванных взаимодействием наследственных и средовых факторов. Этот раздел в медицинской генетике занимает большое место.

Общая врачебная подготовка включает знание основных признаков и особенностей клинических проявлений всех форм наследственной патологии, общих принципов клинической диагностики, особенностей осмотра и физикального обследования пациентов и их родственников, клинико-генеалогический метод, синдромологический подход к диагностике наследственных болезней, оценку параклинических исследований. Решающее значение по точности в диагностике наследственных болезней имеют лабораторные генетические исследования и анализы: цитогенетические, молекулярно-генетические, биохимические и др.

Термин **«синдром»** в клинической генетике употребляется уже не столько для обозначения совокупности симптомов, объединённых единым патогенезом, сколько для обозначения самостоятельных нозологических единиц. Многие нозологически идентифицированные наследственные болезни называют синдромами. Обусловлено это тем, что такие нозологические формы были первоначально описаны как симптомокомплексы без понимания их этиологии. Хотя в дальнейшем расшифровывалась наследственная природа (этиология) данного симптомокомплекса или синдрома вплоть до полной генетической характеристики (хромосомные болезни, генные болезни, митохондриальные болезни), за наследственными болезнями, описанными вначале как синдромы, остался термин «синдром».

Например, после расшифровки этиологии синдрома Клайнфелтера была попытка называть его болезнью Клайнфелтера, но она оказалась безуспешной.

В смысловом значении для наследственной патологии термины «болезнь» и «синдром» равнозначны. Для обозначения некоторых нозологических форм употребляются оба термина (например, болезнь Дауна, синдром Дауна). После идентификации хромосомной основы синдрома Дауна в 1959 г. начался постепенный процесс принятия термина «трисомия 21».

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПАТОЛОГИИ

Любой вид патологии (инфекции, ожоги, травмы) имеет свои закономерности клинического проявления, в основе которых лежит взаимодействие повреждающего фактора с организмом. Знание этих закономерностей помогает врачу в диагностике заболеваний и лечении больных. Наследственная патология, несмотря на огромное нозологическое многообразие, имеет некоторые специфические черты, которые необходимо знать врачу как ориентиры в его диагностических поисках.

В основе особенностей клинических проявлений наследственной патологии лежат генетические закономерности действия и взаимодействия генов. Ниже будут изложены общие признаки наследственных болезней, позволяющие врачу заподозрить роль наследственных факторов в этиологии и патогенезе рассматриваемого заболевания.

Семейный характер заболевания

Если врач при обследовании больного получает сведения о сходных случаях заболевания в семье, то это служит прямым указанием на их возможную наследственную природу. Поэтому при наличии семейных случаев заболевания должен быть проведён второй этап обследования больного, направленный на дифференциальную диагностику конкретной наследственной болезни. В то же время наличие заболевания только у одного из членов родословной не исключает наследственного характера этой болезни, поскольку заболевание может быть результатом новой доминантной мутации у одного из родителей или гетерозиготности обоих родителей по рецессивной болезни (сегрегация мутантного фенотипа).

Хроническое, прогредиентное, рецидивирующее течение

Для наследственных болезней, начинающихся в любом возрасте, характерно хроническое течение с прогредиентной клинической картиной.

Приведём несколько примеров. 1. Хроническая пневмония с бронхоэктазами формируется у детей с лёгочной формой муковисцидоза. 2. Длительные расстройства пищеварения возникают при целиакической болезни (синони-

мы: целиакия, глютеновая энтеропатия), кишечной форме муковисцидоза, дисахаридазной недостаточности. 3. Дети с миодистрофией Дюшенна постепенно теряют двигательную активность из-за атрофии мышц. В связи с прогредиентным характером течения эту болезнь называют прогрессирующей мышечной дистрофией.

Многие новые формы наследственных болезней были открыты при обследовании групп лиц с хронической патологией.

Хронический процесс при наследственных болезнях развивается в результате постоянного действия мутантного гена. Степень хронизации и прогредиентности одного и того же заболевания различается у разных больных, что объясняется взаимодействием генов (генотип каждого человека индивидуален). Рецидивирующее течение наследственных болезней обусловлено и генетическими, и средовыми факторами. К генетическим причинам относятся особенности функционирования генов у больного, т.е. регуляция их активности в установленных генотипом пределах. Средовые факторы — это и осложнения основного патологического процесса (активизация микробного фактора, нарушение питания), и дополнительные повреждающие воздействия (охлаждение, инфекции, стрессы).

Специфические симптомы наследственных болезней

Наличие у больного редко встречающихся специфических симптомов или их сочетаний даёт основание думать о врождённой или наследственной природе заболевания. Например, вывих или подвывих хрусталика глаза характерен для трёх наследственных форм: синдромов Марфана, Вейля–Марчезани и гомоцистинурии. Голубые склеры характерны для несовершенного остеогенеза и некоторых других болезней соединительной ткани. При алкаптонурии моча темнеет на пелёнках. Для больных фенилкетонурией характерен мышиный запах. При кровоточивости можно думать о болезни фон Виллебранда или гемофилии. Грубые черты лица характерны для больных с мукополисахаридозами (рис. 3.1). Астеническое телосложение с изменённой грудной клеткой встречается при синдроме Марфана (рис. 3.2). Непропорциональное соотношение конечностей и туловища, низкий рост, своеобразный лицевой череп говорят о наличии ахондроплазии (рис. 3.3). Право-, левосторонняя асимметрия размеров лица и конечностей позволяет предполагать наследственную гемигипертрофию (рис. 3.4).



Рис. 3.1. Грубые черты лица у мальчика с мукополисахаридозом (синдром Хантера).

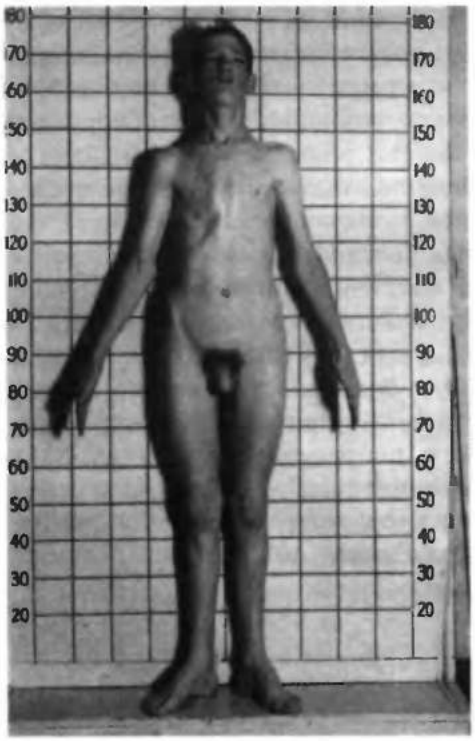


Рис. 3.2. Деформированная грудная клетка (килевидная или «куриная» грудь) при синдроме Марфана.



Рис. 3.3. Женщина с ахондроплазией.



а б в

Рис. 3.4. Гемигипертрофия лица (а, б) и нижних конечностей (в) (нозологическая форма — гемигипертрофия).

Множественные патологические изменения органов и систем

Первичное вовлечение в патологический процесс многих органов или даже систем позволяет думать о наследственной причине заболевания. Большинство мутантных генов, вызывающих наследственные болезни, даёт плейотропный эффект, вследствие чего в процесс вовлекаются многие органы.

Плейотропное действие гена (плейотропия — влияние одного гена на формирование нескольких признаков) — универсальная генетическая закономерность, имеющая прямое отношение к клиническим проявлениям наследственной патологии. Хорошо известно, что любая моногенно детерминируемая наследственная болезнь всегда характеризуется не отдельным симптомом, а специфическим сочетанием или комплексом нарушений в разных органах и системах. С клинико-генетической точки зрения необходимо различать первичную и вторичную плейотропию.

Важность концепции плейотропии для медицинской генетики пересматривалась не раз с момента её формирования. Первоначальное мнение, что все аспекты фенотипа и, следовательно, все проявления менделирующего синдрома зависят от одной функции (или дисфункции) мутантного аллеля, постоянно подкреплялось доказательствами. Однако восприятие важности плейотропии постепенно уменьшалось, особенно в 40-х годах, когда была сформулирована гипотеза «один ген — один фермент». Исследования, проведённые на млекопитающих и у больных с наследственными нарушениями соединительной ткани, поддерживают точку зрения, что «генной» плейотропии, вероятно, не существует. Однако отказ от понятия плейотропии был бы преждевременным. С медико-генетической точки зрения концепция о наличии явления плейотропии правомерна и помогает уяснить в некоторых случаях взаимосвязь клинических симптомов болезней.

Первичная плейотропия обусловлена биохимическими механизмами действия мутантного белка или фермента — первичных продуктов мутантных аллелей. Для иллюстрации этого положения приведём несколько примеров.

Мутантные аллели различных генов, контролирующих синтез коллагена и фибриллина, приводят к нарушению свойств волокнистой соединительной ткани. Поскольку соединительная ткань — основа всех органов и тканей, то понятны множественные влияния этих мутаций на клиническую картину (фенотип) при таких наследственных болезнях соединительной ткани, как, например, синдромы Элерса–Данло, Марфана: нарушения строения сосудистой стенки (особенно аорты), подвывих хрусталика, пролапс митрального клапана, гиперрастяжимость кожи, гиперподвижность суставов и т.д.

При фенилкетонурии нарушается обмен фенилаланина, в результате чего не синтезируется тирозин. Вследствие этого уменьшается или прекращается образование меланина, что ведёт к гипопигментации кожи, волос и радужки. Патологические метаболиты (фенилпировиноградная кислота и др.) вызывают нарушение процессов развития и функционирования нервной системы (повышенная возбудимость, тремор, судорожные припадки, умственная отсталость). Казалось бы, это очень разнородные симптомы, но в основе всех этих множественных проявлений лежит первичный эффект недостаточности (или отсутствия) активности фенилаланингидроксилазы.

Вторичная плейотропия обусловлена осложнениями первичных патологических процессов. Например, при талассемии утолщение костей черепа и гепатолиенальный синдром — результат вторичных процессов, возникших в связи с усиленным кроветворением и гемосидерозом паренхиматозных органов.

Муковисцидоз обусловлен ошибкой в синтезе трансмембранного белка, обеспечивающего ионный транспорт в клетках. Нарушение ионного транспорта Na^+ и Cl^- ведёт к формированию густой слизи в бронхах или в экзокринной части поджелудочной железы. За этим следуют вторичные процессы лёгочных инфекций и нарушения переваривания пищи. И то и другое относится к вторичным плейотропным эффектам.

Таким образом, плейотропное действие генов обусловливает одну из характерных особенностей клинического проявления наследственных болезней — вовлечённость в патологический процесс многих систем и органов. Такой важный обобщённый диагностический признак наследственной патологии должен служить диагностическим ориентиром для врача.

Врождённый характер заболевания

И нормальные, и патологические аллели включаются в работу в разные периоды онтогенеза — от эмбрионального до старческого. Как подчёркивалось выше, врождённость патологических признаков не всегда свидетельствует о наследственной природе заболевания. Однако не менее 25% всех форм генных наследственных болезней и почти все хромосомные болезни начинают формироваться уже внутриутробно. Когда ребёнок рождается с комплексом патологических признаков, говорят, что болезнь имеет врождённый характер. Примером врождённых наследственных болезней являются хромосомные синдромы, ахондроплазия, ихтиоз, Х-сцепленная гидроцефалия, аутосомно-рецессивная истинная гидроцефалия и др. Примером врождённых, но не наследственных болезней являются краснушный, талидомидный, сифилитический, алкогольный, гидантоиновый и некоторые другие синдромы, этиология которых устанавливается при целенаправленном сборе анамнеза, относящегося к первым неделям беременности.

Врождённый характер заболевания нередко наблюдается при наследственных болезнях обмена веществ. Следующий перечень острых проявлений у младенцев должен «настроить» врача на их диагностику биохимическими или молекулярно-генетическими методами: рвота, отказ от пищи, судороги, гипервентиляция, летаргия, кома, желтуха, гипертермия, изменённый тонус мышц.

«Резистентность» к наиболее распространённым методам терапии

Одна из особенностей наследственных болезней — устойчивость к терапии, хотя эта устойчивость и не абсолютная. Это вполне понятно, потому что «исправить» первичные звенья, даже если известен первичный продукт мутантного гена, не всегда удаётся (мукополисахаридозы, миодистрофия Дюшенна, нейрофиброматоз).

Естественно, что толерантность к терапии характерна не для всех болезней. В тех случаях, когда расшифрованы ключевые звенья патогенеза, разрабатываются и успешные методы лечения. Некоторые заболевания из группы «устойчивых к терапии» переходят в группу «поддающихся терапии» (гепатолентикулярная дегенерация, целиакия, муковисцидоз).

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

Как подчёркивалось выше, по мере развития медицины и здравоохранения наследственные болезни приобретают всё больший удельный вес в общей патологии человека. Большинство наследственных болезней имеет хроническое течение, вследствие чего повторная обращаемость при таких болезнях высокая. Особенно много больных с наследственными формами заболеваний поступает в специализированные клинические и диагностические отделения. В то же время, как показывает анализ контингента больных, наследственные формы диагностируются не всегда, даже в клинических условиях. В определённой степени это понятно, поскольку диагностика наследственной патологии — сложный и трудоёмкий процесс.

Трудности диагностики обусловлены прежде всего тем, что нозологический спектр наследственных болезней, каждая из которых характеризуется большим разнообразием клинической картины, очень широк (более 3500 форм). Так, в группе нервных болезней известно свыше 300 наследственных форм, в дерматологии — свыше 250, в офтальмологии — свыше 250. Некоторые формы встречаются крайне редко, и врач в своей практике может не встретиться с ними. В связи с таким разнообразием и сходством некоторых наследственных форм с ненаследственными болезнями (фенокопии), а также в связи с наличием редко встречающихся наследственных болезней (1:200 000) врач не может активно владеть всем запасом знаний, необходимых для диагностики не только всех наследственных болезней, но даже и редких форм по его специальности. Поэтому знание основных принципов клинической генетики поможет заподозрить нечасто встречающиеся наследственные болезни, а после дополнительных консультаций с врачом-генетиком, проведения параклинических и лабораторно-генетических обследований поставить точный диагноз.

Клиническая диагностика наследственных болезней основывается на данных клинического, генеалогического и параклинического обследования.

Чтобы не «пропустить» наследственную болезнь, врач должен помнить о том, что наследственные болезни могут протекать под «маской» ненаследственных. В ряде случаев наследственная патология может сопутствовать основному, ненаследственному заболеванию, по поводу которого больной обратился к врачу. Поэтому ход постановки диагноза должен быть двухэтапным: 1) общее клиническое обследование больного в соответствии с современными требованиями, описанными в соответствующих руководствах; 2) при подозрении на конкретную наследственную болезнь необходимо проведение специализированного дифференциально-диагностического обследования.

При общем клиническом обследовании любого больного постановка диагноза должна завершиться одним из трёх заключений: 1) чётко поставлен диагноз ненаследственного заболевания; 2) чётко поставлен диагноз наследственной болезни; 3) имеется подозрение, что основная или сопутствующая болезнь наследственная. Первые две группы заключений составляют подавляющую часть при обследовании больных. Третья группа, как правило, требует применения специальных, дополнительных методов обследования (параклинических, лабораторно-генетических).

Для получения первого ответа (диагноз ненаследственного заболевания) достаточно общего клинического и лабораторного обследования больного. Установление таких диагнозов, как конъюнктивит, острая пневмония, дизентерия, не требует какого-либо генетического обследования.

Общие клинические методы также часто являются основными в диагностике наиболее известных и распространённых наследственных болезней. Клиническая картина последних была хорошо известна ещё до установления наследственной природы. Например, синдром Дауна (трисомия 21) с большой вероятностью может быть диагностирован только на основании данных клинического обследования больного. В то же время известны случаи ошибочной диагностики синдрома Дауна, особенно на 1-м году жизни. Такой диагноз (без анализа кариотипа) только на основании «особенностей» черт лица без учёта других признаков, характерных для синдрома Дауна, иногда ставят больным с врождённым гипотиреозом.

Полного клинического обследования, включая параклиническое, обычно достаточно для диагностики таких наследственных заболеваний, как ахондроплазия, нейрофиброматоз, хорея Гентингтона, ретинобластома, буллёзный эпидермолиз и т.д. Диагностика таких «классических» случаев, как правило, затруднений у врача не вызывает. Однако не следует забывать, что при этом возможны диагностические ошибки, особенно часто встречающиеся при неполном проявлении того или иного синдрома или в случаях, когда имеются другие, сходные по клиническим признакам наследственные болезни.

Казалось бы, исходя из логики вышеизложенного, вычленение наследственных форм заболевания — не такое уж трудное дело, но на самом деле это не так. Кажущиеся на первый взгляд ненаследственными заболевания могут быть осложнением или проявлением скрытого наследственного патологического процесса. Вот несколько примеров этому.

Острая пневмония часто возникает у больных с хромосомными заболеваниями, с генерализованной патологией соединительной ткани, с наследственными болезнями обмена веществ, и она чаще, чем у здоровых лиц, принимает затяжное или хроническое течение. Пиелонефрит чаще возникает, а потом уже рецидивирует у больных с врождёнными аномалиями мочевой системы. Нарушение ритма сердца может быть проявлением синдрома Элерса–Данло, наследственного удлиненного интервала $Q–T$.

Если не обращать внимания на «фон», на котором возникает и развивается заболевание, включая как самого больного, так и его кровных родственников, будет пропущено очень много наследственных болезней. А это означает, что не будет проводиться патогенетическая терапия, будет неправильно оценён прогноз заболевания, не будут даны определённые рекомендации по профилактике осложнений, трудоустройству и т.д.

ОСОБЕННОСТИ ОСМОТРА И ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ И ИХ РОДСТВЕННИКОВ

Выше были охарактеризованы особенности клинических проявлений наследственной патологии. На их основе можно построить схему обследования больного, чтобы диагностировать наследственную болезнь или заподозрить её.

Врождённые пороки развития

Рассмотрим вначале наиболее очевидные признаки наследственной патологии — врождённые пороки развития.

Полный осмотр больного даёт возможность выявить врождённый порок развития, который может быть наследственной болезнью или составной частью наследственной болезни либо следствием тератогенеза.

Под термином **«врождённый порок развития»** понимают морфологический дефект органа, части органа или большой области тела, ведущий к нарушению функции органа(ов). Врождённые пороки развития являются следствием нарушенного органогенеза. В литературе можно встретить ещё более общий термин — **«врождённые аномалии»** (или дефекты). Под этим термином подразумевается любая функциональная или структурная аномалия, которая есть у новорождённого или появляется позже, аномалия, вызванная либо унаследованным состоянием, либо средовым событием, предшествующим рождению. Это понятие охватывает не только пороки развития, но и наследственные болезни обмена.

Морфогенез — реализация генетической программы в трёхмерном пространстве и во времени, осуществляемая под влиянием многих факторов среды. В строго определённый период онтогенеза, в строго определённом месте начинается активация или репрессия строго определённых генов, ведущая к дифференцировке клеток и органогенезу. Вариации в морфогенезе в конечном счёте ведут к необозримому индивидуальному разнообразию человека. Выполнение морфогенетической программы начинается с оплодотворения, интенсивно продолжается во внутриутробном периоде, а затем уже в детстве и даже во взрослом состоянии.

Пренатальный период жизни можно разделить на три главные стадии: преэмбриональную, эмбриональную и плодную (фетальную). В табл. 3.1 представлены характеристики основных событий эмбрио- и фетогенеза. Знание их помогает врачу в правильной интерпретации внутриутробного нарушения развития.

Во время эмбриональной стадии морфогенез заключается в установлении краниокаудальной и дорсовентральной осей. Клеточная агрегация и дифференциация ведут к образованию тканей и органов. Плодная стадия развития характеризуется быстрым ростом и развитием органов.

Хотя сведения о генетических факторах, которые определяют эмбриогенез, пополняются быстро, всё же они ещё ограничены. Многие вопросы генетического контроля морфогенеза первоначально были изучены на эксперимен-

Таблица 3.1. Основные события в пренатальном развитии человека

Стадия	Время от оплодотворения	Длина эмбриона/ плода
Преэмбриональная		
Первое клеточное деление	30 ч	
Зигота попадает в полость матки	4 дня	
Имплантация	5–6 дней	
Образование двуслойного диска	12 дней	0,2 мм
Лайонизация хромосомы X	16 дней	
Образование трёхслойного диска и первичной полоски	19 дней	1 мм
Эмбриональная		
Органогенез	4–8 нед	
Формирование головного и спинного мозга; первые признаки сердца и закладки конечностей	4 нед	4 мм
Мозг, глаза, сердце и конечности развиваются быстро	6 нед	17 мм
Появляются пальцы. Развиваются уши, почки, печень и мышцы	8 нед	4 см
Нёбо закрывается и образуются суставы	10 нед	6 см
Половая дифференцировка почти заканчивается	12 нед	9 см
Плодная (фетальная)		
Ощущается движение плода	16–18 нед	20 см
Открыты веки. Плод жизнеспособен при специальном уходе	24–26 нед	35 см
Быстрая прибавка массы тела вследствие роста и аккумуляции жира	28–38 нед	40–50 см

тальных животных. Идентифицированы многие гены и генные семейства, которые играют важную роль в раннем периоде развития. Гены эмбрионального развития человека гомологичны по нуклеотидным последовательностям таковым у дрозофилы и других видов. Большинство этих генов ответственны за выработку белков, называемых **транскрипционными факторами**. Они контролируют транскрипцию РНК с ДНК путём связывания специфических регуляторных последовательностей ДНК, образующих комплексы, которые начинают транскрипцию с помощью РНК-полимеразы.

Транскрипционные факторы могут активировать или подавлять экспрессию генов. Важнейшие транскрипционные факторы контролируют многие гены в координации последовательного каскада, включающего такие фундаментальные эмбриологические процессы, как сегментация, индукция, миграция и дифференциация клеток, **апоптоз** (программированная гибель клеток). Очевидно, что эти процессы опосредуются факторами роста, клеточными рецепторами и другими факторами.

Семейства эмбриональных генов

Несколько **семейств эмбриональных генов** человека уже подробно изучены на молекулярном и хромосомном уровнях. Они представлены, как правило, кластерами (пучками) в определённом локусе хромосом. Краткая характеристика некоторых из этих семейств приводится ниже.

Таблица 3.2. Кластеры гомеобоксных генов человека

Кластер	Число генов	Локализация в хромосомах
HOX 1 (=HOX A)	11	7p
HOX 2 (=HOX B)	9	17q
HOX 3 (=HOX C)	9	12q
HOX 4 (=HOX D)	9	2q

Гомеобоксные гены (*homeobox — HOX*) содержат 180 пар нуклеотидов, продукты которых определяют транскрипционные факторы осевой дифференцировки эмбриона. В табл. 3.2 представлены сведения о *HOX* генах человека.

Установлена линейная корреляция между позицией гена и временной и пространственной экспрессией генов, что говорит об их важной роли в раннем эмбриогенезе.

Мутаций *HOX* генов у человека, в отличие от дрозофилы и мыши, не обнаружено. Это говорит о том, что любые мутации в этом семействе ведут к прекращению развития эмбриона на самых ранних стадиях. Трансгенные мыши с мутантными *HOX* генами рождаются с множественными пороками развития.

Спаренные гены (*paired-box — PAX*) кодируют полипептидные последовательности из 180 аминокислот. У человека и мыши обнаружено 8 *PAX* генов по гомологии с соответствующими генами человека. У мышей мутации в генах *PAX 1*, *PAX 3*, *PAX 6* приводят к аномалиям развития позвоночника, глаз и образования пигмента. У человека мутации в гене *PAX 3* приводят к развитию аутосомно-доминантного синдрома Варденбурга (глухота, гетерохромия радужки, белая прядь волос надо лбом). Мутации в гене *PAX 6* приводят к аниридии.

Гены цинковых пальцев (*zinc finger*) называются так в связи с тем, что кодируемые ими аминокислотные последовательности (транскрипционные факторы) расположены между двумя отдельными цистеиновыми остатками, образующими комплекс с ионами цинка, похожий на палец.

Транскрипционные белки, содержащие цинковые пальцы, несомненно играют важную роль в развитии. Например, мутация в гене этой группы, локализованном на хромосоме 7 и обозначенном *GLI 3*, приводит к развитию цефалополисиндактилии Грейга, которая характеризуется аномалиями черепа и рук (дополнительные и/или сросшиеся пальцы). Мутации в локусе хромосомы 11 приводят к нарушению развития почек и половой дифференцировки.

Транскрипционные факторы семейства *SOX* обнаружены в спинном и головном мозге плода. Более детально их функция ещё не выяснена, хотя уже известна их локализация в хромосомах (*SOX 2* — хромосома 3; *SOX 3* — хромосома X; *SOX 4* — хромосома 6). Описан ген *SOX 9* (хромосома 17q), мутации в котором ведут к кампомелической дисплазии.

Мутации

Мутации в определённых локусах могут нарушать процесс морфогенеза в эмбриональном и постэмбриональном периоде. Этому есть многочисленные доказательства, полученные в экспериментальной генетике и клинико-генетичес-

Таблица 3.3. Гены, мутации в которых ведут к врождённым порокам развития

Название гена	Локализация в хромосомах	Вызываемый порок развития
MITF	3p12	Синдром Варденбурга, тип 2
KIT	4q12	Альбинизм неполный
SHH	7q36	Голопрозэнцефалия
PTC	9q22	Синдром Горлина
RET	10q11	Болезнь Гиршспрунга
TBX 5	12q24	Синдром Холт-Орама
LICAM	Xq28	Гидроцефалия

кой практике. Нарушения морфогенеза (дисморфогенез) могут быть выражены в разной степени и различаться по специфичности. Мутации в определённых локусах ведут к наследственным синдромам врождённых пороков развития.

В результате интенсивного развития генетических технологий и применения их для изучения некоторых этапов развития человека установлена молекулярно-генетическая природа многих изолированных и синдромальных форм врождённых пороков. В табл. 3.3 приведены примеры таких генов. Выше уже было упомянуто несколько генов, определяющих синтез транскрипционных факторов, мутации в которых ведут также к наследственным синдромам.

Как видно из табл. 3.3, генетические нарушения морфогенеза могут затрагивать любые системы и органы. Большинство этих мутаций вновь возникшие. Из-за недостатка сведений классификации генов, нарушающих морфогенез, ещё нет.

Некоторые факторы окружающей среды, называемые **тератогенами**, также могут вызывать эмбриональный дисморфогенез, заканчивающийся формированием порока развития. Врачу необходимо иметь представление о взаимосвязи генетических аспектов развития и возникновения врождённых пороков.

Врождённые пороки развития подразделяют на *изолированные* (в одном органе, например стеноз привратника), *системные* (в пределах одной системы органов, например хондродисплазии), *множественные* (в органах двух систем и более). Множественные аномалии у какого-либо больного могут быть причинно (или патогенетически) связаны или происходить чисто случайно (вероятностная основа).

Синдромом множественных врождённых пороков развития называют такие пороки, при которых очевидна их патогенетическая связь и клинически очерчена морфологическая картина. Множественные аномалии, которые являются «каскадом» одного первичного нарушения, называют **последовательностью** (связь патогенетическая, а не причинная). Если множественные аномалии в определённых сочетаниях появились неслучайно у нескольких больных, то в таких случаях говорят об **ассоциациях**.

Классификация врождённых пороков

Классификация врождённых пороков развития затруднена из-за многообразия их форм и сочетаний, исчисляющихся тысячами. Наиболее объектив-

ными критериями для классификации являются две характеристики: локализация пороков и их этиология.

Этиология врождённых пороков развития может быть: 1) наследственной; 2) экзогенной; 3) мультифакториальной (многофакторной).

- **Наследственно обусловленные** врождённые пороки развития возникают у индивидов при наличии либо генных мутаций, эффект которых проявляется в виде эмбрионального дисморфогенеза, либо хромосомных и геномных мутаций (хромосомные болезни).
- **Экзогенно обусловленные** пороки развития являются следствием действия тератогенных факторов в эмбриональном периоде, когда осуществляется органогенез. Механизм их действия во многом неясен. Тератогены могут оказывать цитоповреждающее действие, вызывать нарушение дифференцировки клеток в зачатках органов или мутации. Хорошо доказано тератогенное действие ионизирующей радиации, лекарственных веществ (талидомид, диазепам, гидантоин, варфарин, вальпроевая кислота, аминоптерин, стероидные гормоны и др.), вредных привычек (курение, алкоголь), недостаточного питания (дефицит витаминов и микроэлементов), биологических факторов (краснуха, цитомегалия).
  - Наибольшая чувствительность зародыша человека к тератогенным факторам проявляется дважды: в конце 1-й — начале 2-й недели гестации и между 3-й и 6-й неделей. Эти два срока называют **критическими периодами развития**.
  - В экспериментах на животных под влиянием тератогенов получены пороки развития, сходные с наследственными. Их называют **фенокопиями**. Однако в клинической практике достоверных случаев фенокопий врождённых пороков развития генной или хромосомной этиологии не описано. Синдромы, вызываемые тератогенами у человека, имеют специфические наборы признаков дисморфогенеза, и поэтому их выделяют в самостоятельные нозологические формы (гидантоиновый, краснушный синдромы, алкогольная эмбриофетопатия).
- **Мультифакториальными** врождёнными пороками развития называют такие формы патологии, которые вызваны совместным действием наследственных и экзогенных факторов, причём ни один из них отдельно не является причиной порока.

Относительный вклад разных этиологических факторов в возникновение врождённых пороков развития до сих пор не учтён. Согласно данным разных авторов, можно считать, что из общего количества врождённых пороков развития генетически обусловленные формы (генные и хромосомные) составляют примерно 20–30%, мультифакториальные — 30–40%, экзогенные (тератогенные) — 2–5%, неясной этиологии — 25–50%.

В зависимости от стадии онтогенеза, когда патогенный фактор действовал на развитие организма, врождённые пороки развития бывают следствием гаметопатий, бластопатий, эмбриопатий и фетопатий.

- Такие состояния, когда в гаметах есть мутации, нарушающие нормальное развитие организма, называются **гаметопатиями**. Этим термином обозначают также и аномалии гамет ненаследственной природы, которые приводят к нарушению оплодотворения или гибели зиготы. Все врождённые пороки развития наследственной природы — следствие гаметопатий.

- Пороки, возникающие в результате поражения бластоцисты, называют **бластопатиями**. Следствием бластопатий являются такие пороки развития, как циклопия, сиреномелия, а также мозаичные формы хромосомных и реже генных болезней.
- **Эмбриопатии** — нарушение развития зародыша (эмбриона). В строгом смысле этого термина все врождённые пороки развития независимо от этиологии являются эмбриопатиями, поскольку именно в эмбриональном периоде происходит формирование органов. Однако к эмбриопатиям целесообразно относить лишь пороки тератогенной природы, т.е. те пороки, которые возникают в результате действия повреждающего фактора в период от 15-го дня после оплодотворения до конца 8-й недели внутриутробного развития.
- Пороки или аномалии развития, возникающие на плодной (фетальной) стадии развития, называются **фетопатиями**. Они возникают в результате воздействия повреждающих (тератогенных) факторов в период от 9-й недели внутриутробного развития до родов. К фетопатиям относятся нарушения развития плода, вызванные интоксикацией у матери (диабетическая, алкогольная, инфекционная). В плодном периоде действие тератогенных факторов формирует в основном функциональные нарушения.

В эмбриональном формировании какого-либо органа есть предельный срок, в течение которого повреждающий фактор может вызывать в органе развитие порока. Этот промежуток времени называют **тератогенным терминационным периодом**. Чувствительность закладок разных органов к действию экзогенных факторов в разные сроки пренатального онтогенеза сильно варьирует (рис. 3.5). Из рис. 3.5 видно, что раньше других органов и систем нарушается развитие центральной нервной системы (ЦНС) и сердца. Выраженные врождённые пороки развития всех органов формируются в первые 7—8 нед пренатального периода.

Антропометрия

Важный метод при обследовании больного с клинико-генетической точки зрения — антропометрия. Нарушения роста скелета (в сторону замедления и ускорения, избыточности или недоразвития в целом), диспропорциональность развития отдельных частей скелета — все это создаёт специфические антропометрические и визуальные характеристики наследственных болезней. Приведём несколько примеров. Высокий рост (более 180 см), в большей степени определяемый длиной нижних конечностей, длинные руки, длинные пальцы (арахнодактилия), долихостеномелия указывают на синдром Марфана. Укороченные конечности по сравнению с длиной туловища, запавшая переносица указывают на ахондроплазию. Уменьшение размеров черепа (микроцефалия) — симптом многих наследственных болезней.

Для диагностики наследственных болезней полезными оказываются следующие антропометрические сведения: рост, масса тела, телосложение, длина конечностей (иногда отдельных их частей), окружность груди и черепа, соотношение сагиттального и латерального размеров черепа. Все эти данные сравниваются с кривыми распределения указанных размеров в популяции. Антро-



Рис. 3.5. Тератогенные терминационные периоды для разных органов.

пометрические показатели у лиц с наследственной болезнью, имеюших соответствующие нарушения роста и развития, выходят за пределы допустимых вариаций (перцентилей).

Признаки дизморфогенеза в диагностике наследственной и врождённой патологии

Разнообразные признаки дизморфогенеза являются составной частью многих наследственных и врождённых болезней. Они встречаются практически по всем системам и весьма разнообразны по проявлениям. Некоторые представления об их видах и числе можно найти в «Словаре признаков дизморфогенеза» (*см.* Приложения). Большинство признаков дизморфогенеза нарушают функцию того органа, к которому они относятся (кожа, глаза, нёбо, конечность и т.д.). Однако несколько десятков признаков не нарушают функции. Они относятся к микроаномалиям развития, или врождённым морфогенетическим вариантам. Это такие морфологические отклонения в развитии, которые выходят за пределы нормальных вариаций, но не нарушают функции органа (в отличие от врождённого порока развития). Они являются неспецифическими признаками **эмбрионального дизморфогенеза**, отражающими либо небольшие отклонения в гомеостазе развития, либо наследственную патологию, либо отклонения, вызванные тератогенными факторами. Врождённые морфогенетические варианты встречаются у здоровых людей, но наличие нескольких признаков указывает на необходимость более внимательного обследования больного на предмет врождённой или наследственной патологии.

Поскольку любое нарушение морфогенеза имеет диагностическую значимость, при обследовании больных необходимо проводить внимательный осмотр на предмет выявления признаков дисморфогенеза.



Рис. 3.6. Складчатая *вялая кожа* (*cutis laxa*) у девочки 6 лет.

Ниже приводится перечень наиболее распространённых признаков пре- и постнатального дизморфогенеза, оценка которых необходима для дифференциальной диагностики наследственных синдромов и болезней. Часть из них представлена на рис. 3.6—3.56. На каждом рисунке, как правило, можно видеть не один, а несколько признаков дисморфогенеза.

Перечень признаков дизморфогенеза

1. Кожа: ангиомы, телеангиэктазии, венозная сеть, пигментные пятна, депигментация, тёмно-коричневые «веснушки» (более 20), гипертрихоз, гирсутизм, липомы, фибромы, келоидные рубцы, повышенная растяжимость, складчатость, вялость (рис. 3.6), нарушение потоотделения, гиперкератоз (рис. 3.7).



Рис. 3.7. Гиперкератоз (ихтиозиформная эритродермия).

2. Подкожная жировая клетчатка: избыточное отложение, уменьшенное количество.
3. Мышцы: гипертрофия, гипотрофия, аплазия.
4. Волосы: сухие, редкие, шерстистые (рис. 3.8); алопеция (тотальная, гнёздная), седая прядь надо лбом (рис. 3.9), «мыс вдовы», низкий рост волос на лбу или на шее.
5. Череп: гидроцефалия (рис. 3.10), микроцефалия, макроцефалия, брахицефалия, долихоцефалия, тригоноцефалия, акроцефалия (рис. 3.11), выступающий лоб, выступающий затылок (рис. 3.12), плоский затылок.
6. Ушные раковины: анотия, макротия (рис. 3.13), микротия (рис. 3.14), деформированные, низко расположен-



Рис. 3.8. Шерстистые волосы (синдром скрученных волос и глухоты).



Рис. 3.9. Седая прядь волос (синдром Варденбурга).



Рис. 3.10. Гидроцефалия (синдром Х-сцепленной гидроцефалии).



Рис. 3.11. Акроцефалия; широкая переносица; низко расположенные уши; большие щёки; короткие глазные щели; короткая шея (акроцефалополисиндактилия, или синдром Карпентера).





Рис. 3.12. Выступающий затылок; низко посаженные и отклонённые назад ушные раковины (трисомия 18).

ные (рис. 3.11), оттопыренные, отклонённые назад (рис. 3.12), завитки со сглаженным упрощенным рисунком (рис. 3.15), предушные фистулы (рис. 3.16), предушные папилломы (рис. 3.17).

7. Лицо: плоское, круглое, треугольное, вытянутое, грубые черты (рис. 3.18).
8. Область глаз и глаза: антимонголоидный (рис. 3.19) и монголоидный (рис. 3.20) разрез глаз, эпикант (рис. 3.21), телекант (рис. 3.21), гипертелоризм (рис. 3.22), гипотелоризм, птоз (рис. 3.23), блефарофимоз, страбизм (косоглазие) (рис. 3.24), микрофтальм, экзофтальм, короткая глазная щель, двойной или тройной ряд ресниц, колобома радужки, гетерохромия радужек, голубые склеры, телеангиэктазии (рис. 3.25), миопия, гиперметропия, синофриз (рис. 3.26).
9. Нос: короткий, клювовидный, седловидная переносица (рис. 3.27), широкая плоская переносица (рис. 3.11), плоские крылья носа, открытые вперёд ноздри (рис. 3.28).
10. Фильтр: длинный (рис. 3.29), короткий, плоский, глубокий.

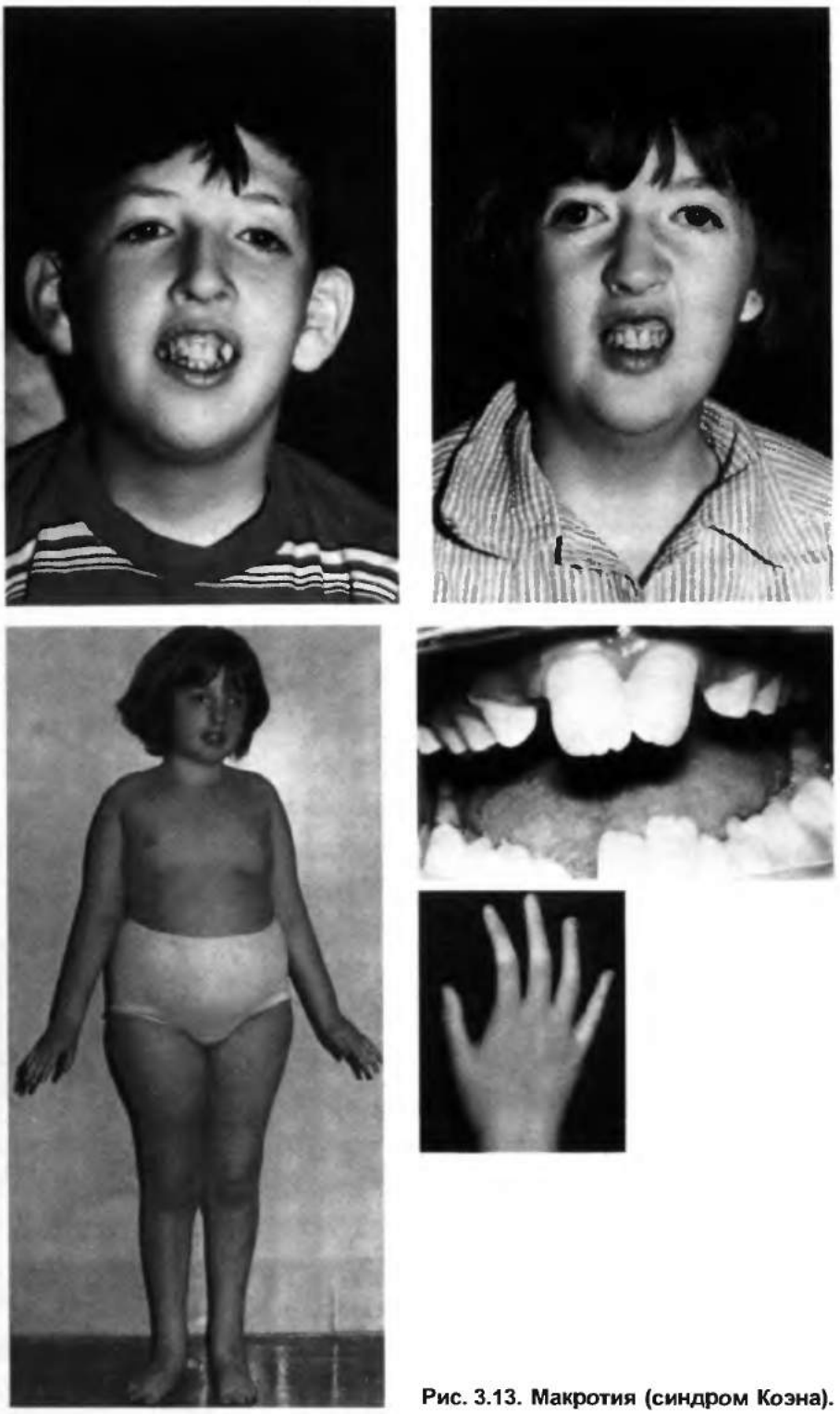


Рис. 3.13. Макротия (синдром Коэна).



Рис. 3.14. Микротия; микрогнатия; макростомия (врождённая аномалия неясной этиологии).



Рис. 3.15. Упрощённая форма завитка и утолщённый противозавиток (диастрофическая дисплазия).



Рис. 3.16. Предушная фистула; отсутствие мочки уха (синдром «кошачьего глаза» — неуточнённая хромосомная патология).



Рис. 3.17. Предушные папилломы (разные формы врождённых нарушений слуха).



Рис. 3.18. Грубые черты лица (маннозидоз).



Рис. 3.19. Антимонголоидный разрез глаз; птоз; короткая шея (синдром Нунан).



Рис. 3.20. Монголоидный разрез глаз (синдром Грейга).



Рис. 3.21. Телекант; эпикант; плоская переносица; открытые вперёд ноздри (синдром Элерса–Данло).



Рис. 3.22. Гипертелоризм; птоз; низко посаженные деформированные ушные раковины (синдром Аарскога).





Рис. 3.24. Косоглазие (херувизм).





Рис. 3.23. Птоз; косоглазие; оттопыренные, низко посаженные ушные раковины с упрощённым рисунком; маленький рот (синдром Халлермана–Штрайфа).

Рис. 3.25. Телеангиэктазии склеры (атаксия-телеангиэктазия).



Рис. 3.26. Синофриз (синдром Корнелии де Ланге).



Рис. 3.27. Седловидная переносица; антимонголоидный разрез глаз (синдром Пфайффера).



Рис. 3.28. Открытые вперёд ноздри; короткий нос; антимонголоидный разрез глаз; гипертелоризм; широкая переносица (синдром Аарскога).



Рис. 3.29. Длинный фильтр; короткий нос с недоразвитыми крыльями; микрогения; низко посаженные уши (диабетическая эмбриопатия).



Рис. 3.30. Макрогения (синдром Х-сцепленной умственной отсталости).

11. Челюсти: прогения, ретрогения, макрогения (рис. 3.30) и микрогения (рис. 3.31), микрогнатия и макрогнатия.
12. Губы и полость рта: макростомия и микростомия (рис. 3.23); губы тонкие, толстые; нёбо плоское, высокое, арковидное, готическое, расщелина нёба (рис. 3.32); раздвоение язычка; макроглоссия (рис. 3.33) и микроглоссия, короткая уздечка языка, множественные уздечки губ.
13. Зубы: неправильное расположение, неправильная форма, врождённый избыток или врождённое отсутствие одного или нескольких зубов, гипоплазия эмали, диастема (верхняя, нижняя) (рис. 3.34), тремы (рис. 3.35).
14. Шея: короткая (рис. 3.19), длинная, кривошея, крыловидные складки, низкая линия роста волос.
15. Грудная клетка и туловище: долихостеномелия, воронкообразная, килевидная (рис. 3.2), добавочные соски (полителия) (рис. 3.36), гипертелоризм сосков, сколиоз, лордоз, кифоз, пилонидальная ямка (рис. 3.37).
16. Конечности: укороченные, удлинённые, вальгусная деформация (Х-образные) или варусная деформация (О-об-



Рис. 3.31. Микрогения; крупные ушные раковины (синдром Смита–Лемли–Опица).



Рис. 3.32. Расщелина нёба (врождённый порок как следствие антиконвульсивной терапии).



Рис. 3.33. Макроглоссия (синдром Беквита–Видемана).



Рис. 3.34. Верхняя и нижняя диастема (распространена среди нубианцев Египта).



Рис. 3.35. Тремы — широкие промежутки между зубами (изолированный надклапанный стеноз аорты).



Рис. 3.36. Полителия (добавочный сосок) (встречается при частичной трисомии 12).



Рис. 3.37. Пилонидальная ямка (встречается при разных хромосомных и генных синдромах, а также при диабете у матери).

разные) (рис. 3.38), полидактилия (преаксиальная и постаксиальная) (рис. 3.39 и 3.40), олигодактилия (рис. 3.41), брахидактилия (рис. 3.42), укорочение отдельных пальцев (рис. 3.43 и 3.44), арахнодактилия, синдактилия (рис. 3.45 и 3.46), клинодактилия (рис. 3.47), камптодактилия (рис. 3.48), широкий I палец, гипоплазия I пальца, трёхфаланговый I палец кисти (рис. 3.49),



Рис. 3.38. Варусная деформация нижних конечностей; гипертелоризм сосков (гипофосфатемия или витамин D-резистентный рахит).

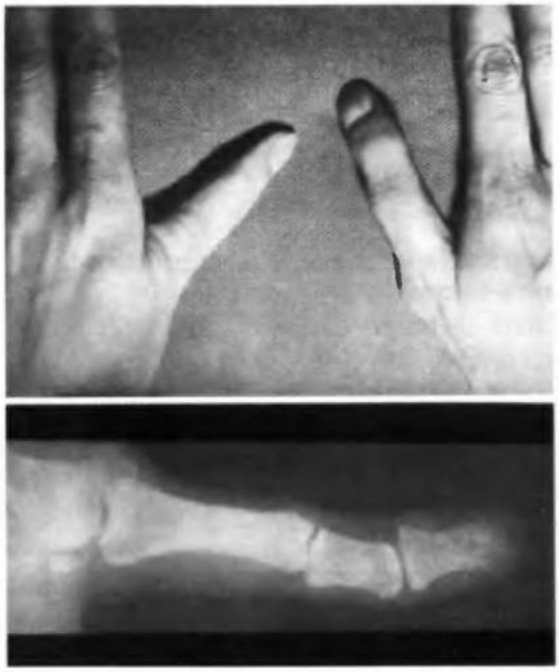


Рис. 3.39. Полидактилия преаксиальная.



Рис. 3.40. Полидактилия кисти и стопы постаксиальная (синдром Смита–Лемли–Опица).





Рис. 3.41. Олигодактилия кистей и стоп; гипоплазия отдельных пальцев и ногтей (постаксиальный акрофациальный дизостоз).



Рис. 3.42. Брахидактилия (брахидактилия тип А1).



Рис. 3.43. Укороченные I пальцы стоп; гипоплазия ногтей (синдром Вольфа–Хиршхорна — делеция хромосомы 4р).



Рис. 3.44. Короткие пальцы стопы; короткие ногти; широкий I палец; сандалевидная щель (периферический дизостоз).



Рис. 3.45. Синдактилия кожная (синдром Аарскога).



Рис. 3.46. Синдактилия II–III пальцев стоп разной выраженности (аминоптериновый синдром).



Рис. 3.47. Клинодактилия (синдром трисомии 9).



Рис. 3.48. Камптодактилия II правого и III левого пальцев (вальпроевый синдром).

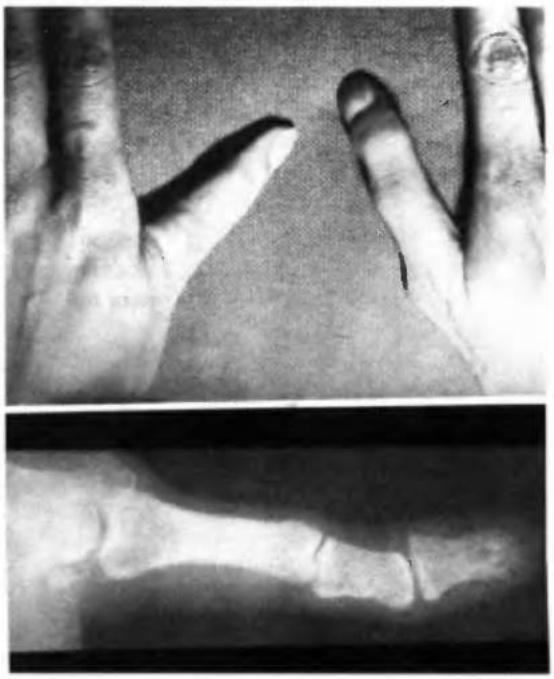


Рис. 3.49. Трёхфаланговый I палец кисти (анемия и трёхфаланговые большие пальцы).



Рис. 3.50. Конусовидные пальцы (аминоптериновый синдром).

конусовидная форма пальцев (рис. 3.50), поперечная ладонная складка (рис. 3.51), сиднеевская складка, одна складка на V пальце кисти, глубокая складка на стопе (рис. 3.52), сандалевидная щель на стопе, полая стопа, конская стопа, косолапость, плоскостопие, переразгибание суставов, гемигипертрофия (рис. 3.4), подколенная складка (рис. 3.53).



Рис. 3.51. Четырёхпальцевая поперечная («обезьянья») ладонная складка (часто встречается при хромосомных, генных болезнях, а также у 2–4% здоровых лиц).



Рис. 3.52. Глубокая складка на стопе (трисомия 8, мозаичная форма).



Рис. 3.53. Подколенная складка (синдром подколенной складки, *pterigium*).



Рис. 3.54. Короткие ногти (брахидактилия тип Д).





Рис. 3.55. Гипоплазия концевых фаланг и ногтей (гидантоиновый синдром).



Рис. 3.56. Шалевидная мошонка (синдром Аарскога).

17. Ногти: широкие, короткие (рис 3.54), вогнутые, аплазия, гипоплазия (рис. 3.55), дистрофия, «часовые стёкла».
18. Мочеполовая система: крипторхизм, гипоспадия, шалевидная мошонка (рис. 3.56), увеличенный клитор.

Течение беременности

Существенный признак, указывающий на наследственную или врождённую патологию тератогенной природы, — нарушение течения беременности и пренатального развития плода.

Симптомы угрозы прерывания беременности, мало- и многоводие, малая подвижность плода могут быть признаками врождённых и наследственных болезней у плода.

Например, ограничение движений плода в матке характерно для артрогрипозов, генетическая этиология которых гетерогенна.

При задержке внутриутробного развития или пренатальной гипоплазии размеры и масса плода или новорождённого не соответствуют гестационному сроку. Это состояние обобщённо отражает неблагополучие пренатального периода развития и указывает на необходимость проведения дифференциальной диагностики в отношении наследственной патологии.

Возможные причины задержки внутриутробного развития со стороны плода следующие: хромосомные аномалии, генные мутации (например, семейная дизавтономия, синдромы Корнелии де Ланге, Дубовитца и др.), хронические инфекционные заболевания плода (цитомегалия, врождённая краснуха, сифилис), радиационное поражение, многоплодная беременность, аплазия поджелудочной железы у плода. Развитие плода может задерживаться при его патологии, а также под действием некоторых факторов материнского организма (токсикоз, курение, гемоглобинопатия и др.).

Внутриутробную задержку развития необходимо отличать от малых размеров плода, обусловленных генетически (врождённая гипофункция щитовидной железы, различные формы наследственной карликовости).

Для некоторых наследственных болезней характерно избыточное развитие в пренатальном периоде (внутриутробная макросомия). Дети с синдромами Сотоса, Беквита–Видеманна, диабетической фетопатией рождаются с повышенной массой тела.

КЛИНИКО-ГЕНЕАЛОГИЧЕСКИЙ МЕТОД

Генеалогия в широком смысле слова — родословная. Генеалогический метод — метод родословных, т.е. прослеживание болезни (или признака) в семье или роду с указанием типа родственных связей между членами родословной. В медицинской генетике этот метод называется **клинико-генеалогическим**, поскольку речь идёт о наблюдении патологических признаков с помощью приёмов клинического обследования.

Генеалогический метод относится к наиболее универсальным методам в медицинской генетике. Он широко применяется при решении теоретических и прикладных проблем: 1) для установления наследственного характера признака; 2) при определении типа наследования и пенетрантности гена; 3) при анализе сцепления генов и картировании хромосом; 4) при изучении интенсивности мутационного процесса; 5) при расшифровке механизмов взаимодействия генов; 6) при медико-генетическом консультировании.

Эмпирические наблюдения родословных, в которых отмечалось наследование патологических признаков, известны уже давно. Например, в Талмуде нашло отражение понимание сцепленного с Х-хромосомой наследования гемофилии. В середине XVIII века П. Мопертюи описал наследование доминантного признака полидактилии и правильно проанализировал расщепление признака в потомстве. В начале XIX века Дж. Адамс на основе эмпирического анализа родословных описал доминантный и рецессивный типы наследования. В это же время несколько врачей подробно разобрались в наследовании

гемофилии и цветовой слепоты. Эти и некоторые другие попытки применения анализа родословных можно рассматривать как предпосылки формирования генеалогического метода, которое закончилось в начале XX века вскоре после рождения генетики как науки. С этого времени генеалогический метод широко использовали в генетике человека и медицинской генетике. Дальнейшее его усовершенствование шло по линии как составления родословных, так и (особенно) разработки методов статистического анализа данных. Метод находил всё более широкое применение в клинической генетике и в генетике человека (изучение мутационного процесса, сцепление генов и др.).

Суть генеалогического метода сводится к выявлению родословных связей и прослеживанию признака или болезни среди близких и дальних прямых и непрямых родственников. Технически он складывается из двух этапов: составления родословной и генеалогического анализа.

Составление родословной

Сбор сведений о семье начинается с консультирующегося или с пробанда. **Консультирующимся** называется лицо, обратившееся к врачу или первым попавшее в поле зрения исследователя. **Пробанд** — больной или носитель изучаемого признака. Во многих случаях консультирующийся и пробанд являются одним и тем же лицом. Дети одной родительской пары называются **сибсами** (братья и сёстры). **Семьёй** в узком смысле называют супружескую пару и их детей, но иногда и более широкий круг кровных родственников, хотя в последнем случае лучше использовать термин **род**.

Обычно родословная собирается по одному или по нескольким признакам. Чисто технически она не может быть составлена по всем известным признакам, да в этом и нет надобности. Врач всегда интересуется каким-то конкретным заболеванием или признаком либо дополнительно несколькими признаками, сопутствующими основному.

В зависимости от цели исследования родословная может быть полной или ограниченной. Желательно, конечно, стремиться к наиболее полному составлению родословных по восходящему, нисходящему и боковым направлениям. Задача эта не такая лёгкая, как может показаться на первый взгляд. Чем больше поколений вовлекается в родословную, тем она обширнее. Это влечёт за собой неточность получаемых сведений и, следовательно, неточность родословной в целом.

Составление родословной сопровождают краткой записью о каждом члене родословной с точной характеристикой его родства по отношению к пробанду (легенда родословной). В дальнейшем для наглядности (или при публикации) родословную изображают графически. Для этого обычно пользуются стандартными символами (рис. 3.57). Перечислить все обозначения невозможно. Если рассматриваемых признаков в родословной много, то можно прибегать к буквенным или штриховым различиям внутри символов. Изображение родословной обязательно сопровождается описанием обозначений под рисунком. Пример составления родословных приведён на рис. 3.58.

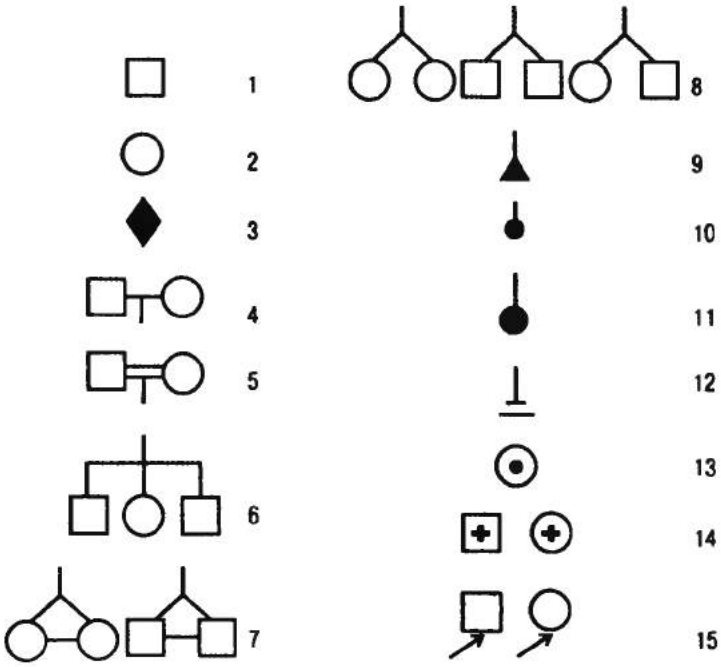


Рис. 3.57. Символы, используемые при составлении родословных. 1 — лицо мужского пола; 2 — лицо женского пола; 3 — пол неизвестен; 4 — брак; 5 — кровнородственный брак; 6 — сибсы; 7 — монозиготные близнецы; 8 — дизиготные близнецы; 9 — выкидыш; 10 — аборт; 11 — мертворождённый; 12 — бездетный брак; 13 — гетерозиготная носительница мутантного гена в Х-хромосоме; 14 — умершие; 15 — пробанд.

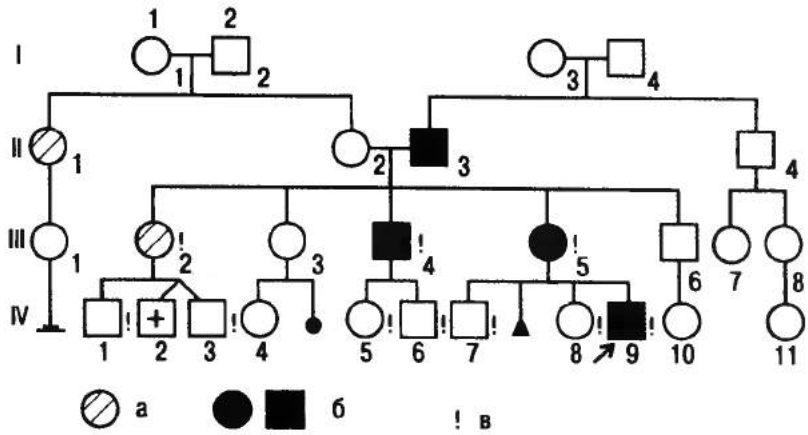


Рис. 3.58. Пример родословной. Обозначения стандартные (*см.* рис. 3.57). а — больные диабетом; б — больные нейрофиброматозом; в — лично обследованные.

Следует подчеркнуть следующее. Поколения обозначают римскими цифрами сверху вниз. Обычно цифры ставят слева от родословной. Арабскими цифрами нумеруют потомство одного поколения (весь ряд) слева направо последовательно. Братья и сёстры располагаются в родословной в порядке рождения. Таким образом, каждый член родословной имеет свой шифр, например II-2, III-8. Супругов — членов родословной можно обозначать тем же номером, но со строчной буквой вслед за цифрой, если супруги кровно не связаны с членами родословной. В тех случаях, когда супруг не обследован на наличие

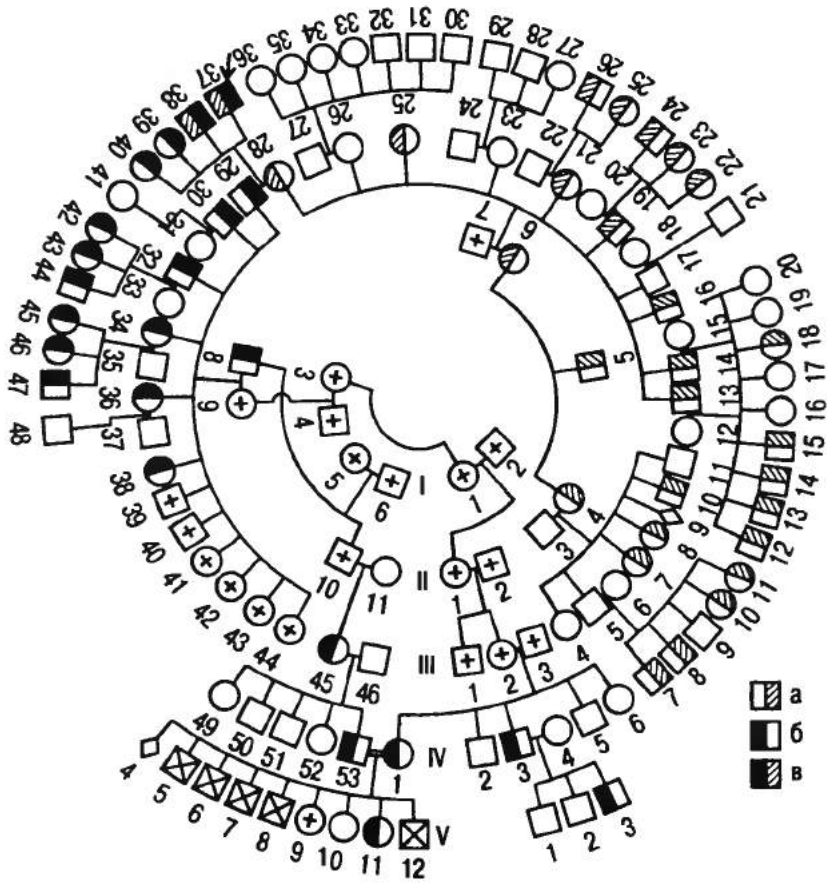


Рис. 3.59. Большая родословная с концентрическим расположением поколений. 1 — больные гемоглобинозом Е; б — больные талассемией; в — больные гемоглобинозом Е и талассемией.

рассматриваемого признака и его родословная не приводится, желательно не изображать его вообще. Внесение такого значка в родословную не даёт никакой информации, а только затрудняет восприятие основной части родословной. Все индивиды должны располагаться строго по поколениям в один ряд. «Подвешивание» символов между рядами поколений — довольно грубая ошибка.

Если родословная очень обширная, то разные поколения располагаются не горизонтальными рядами, а концентрическими (рис. 3.59).

При применении генеалогического метода в родословной важно отмечать обследованных на наличие признака (это можно приравнять также к получению сведений из объективного источника, например из истории болезни) и необследованных, сведения о которых почерпнуты из ответов пробанда или родственников, а также из анкет. Грубая ошибка — искусственное укорочение звеньев родословной из-за трудностей обследования лиц II и III степени родства, особенно если не указывается, у кого из членов родословной действительно не было родственников, а у кого просто не собраны сведения.

Получение сведений о родственниках — задача непростая. Во-первых, не все пациенты знают о болезнях родственников, во-вторых, нередко они скрывают семейные случаи из-за ложного стыда или, наоборот, «открывают» их у родственников супруга, стараясь «свалить вину» за возникновение болезни у ребёнка на супруга.

Для получения семейных сведений можно применять анкетирование. При правильном перечне вопросов и их доступности для понимания членами семьи, не имеющими медицинского образования, анкетирование даёт хорошую информацию. Очень важно провести личный осмотр и дополнительное обследование родственников больного, где это необходимо. При сборе семейного анамнеза желательно использовать также и другие источники медицинской и генеалогической информации (выписки из истории болезни, домовые книги, церковные записи и т.д.).

Подробное клинико-генеалогическое исследование проводится в тех случаях, когда при первичном клиническом осмотре возникает подозрение на наследственную болезнь. Следует подчеркнуть, что речь идёт о подробном обследовании членов семьи. В отличие от первичных элементов семейного анализа, которые применяются при любом первичном осмотре больного, при подробном клинико-генеалогическом обследовании речь идёт уже о целенаправленном глубоком обследовании членов семьи.

Одна из распространённых ошибок в применении генеалогического метода — ограничение анализа только опросом родственников (или о родственниках). Если даже опрос подробный, его, как правило, недостаточно. Для неко-

Таблица 3.4. Табличный способ регистрации генеалогических сведений

Генеалогическая карта № ...; фамилия, имя, отчество пробанда							
члены родословной		пол, возраст	болезни*				возраст и причина смерти
			1	2	3	4	
Пробанд		Ж., 44					
Сибсы	1						
	2						
	3						
Мать		65	+	+			
Отец					+	+	63, рак мочевого пузыря
Мать матери						+	73, инсульт
Отец матери							28, погиб на фронте
Мать отца							25, смерть в родах
Отец отца					+		73, рак мочевого пузыря
Сибсы матери	1	Ж., 68					
	2	М.					18, менингит
	3						
Сибсы отца	1	М.			+	+	64, рак мочевого пузыря
	2	Ж.					60, заболевание лёгких
	3						

* В данной родословной отмечены следующие болезни: сахарный диабет (1), ишемическая болезнь сердца (2), злокачественные новообразования (3), гипертоническая болезнь (4).

торых членов родословной часто приходится назначать полное клиническое, параклиническое или лабораторно-генетическое обследование (цитогенетическое, биохимическое и т.п.), что требует дополнительных расходов (не только на медицинский персонал, но часто и транспортных). Вот почему план такого обследования необходимо предварительно тщательно продумать с генетической точки зрения, и этот план должен осуществляться по принципу «меньше нельзя, а больше не нужно».

Помощь клинико-генеалогического метода в диагностике наследственной патологии очевидна. Так, если в родословной обнаружена наследственная болезнь и анализ показывает возможность передачи её пробанду, то это позволяет врачу даже при стёртой клинической симптоматике у пробанда (что и явилось причиной подробного генеалогического обследования) поставить диагноз данной наследственной болезни.

В случае тематического целенаправленного применения клинико-генеалогического метода преимущество при сборе сведений и их последующей обработке имеет табличный способ регистрации данных. Пример такого способа представлен в табл. 3.4., из которой видно, что у пробанда имеется отягощённость по злокачественным новообразованиям мочевого пузыря.

Генеалогический анализ

Первая задача при анализе родословной — **установление наследственного характера признака**. Если в родословной встречается один и тот же признак (или болезнь) несколько раз, то можно думать о наследственной природе. Однако надо прежде всего исключить возможность фенокопии. Например, если патогенный фактор действовал на женщину во время всех беременностей, то у такой женщины могут родиться несколько детей с одинаковыми врождёнными пороками. Другой пример: одни и те же профессиональные вредности или внешние факторы могут вызывать сходные заболевания у членов одной семьи. Если исключается действие сходных внешних факторов (а для разных поколений оно исключается с большей вероятностью), то говорят о наследственном характере болезни. С помощью генеалогического метода были открыты многие наследственные болезни.

После того как будет обнаружен наследственный характер признака (болезни), необходимо установить **тип наследования**. Для этого используются принципы генетического анализа и различные статистические методы обработки данных не из одной, а из многих родословных, что является уже исследовательской задачей.

Нетрудно понять, что в большинстве случаев простые расчёты отношения числа больных детей к числу здоровых дадут неправильное представление о типе наследования, потому что, например, при рецессивном заболевании в поле зрения врача не попадают семьи-носители, в которых родились только здоровые дети. Теоретически можно представить полное выявление супружеских пар, гетерозиготных по патологическому гену, в том числе имеющих здоро-

вых детей. Практически регистрация всегда начинается от больного потомка. В таком случае невыявленные семьи составляют, например, при одном ребёнке и доминантном типе наследования 1/2, а при рецессивном — 3/4. Долю невыявленных гетерозиготных семей можно определить для любого числа детей при различных типах наследования. Следовательно, в расчёты соотношения числа больных и здоровых детей нужно вводить поправки на долю невыявленных семей.

Освоение методов количественной оценки **сегрегации** (расщепления) болезней или дискретных менделирующих признаков в потомстве требует специальной подготовки. Здесь они излагаться не будут.

Определение типа наследования в конкретной родословной — всегда серьёзная генетическая задача, хотя на первый взгляд она может показаться довольно лёгкой. Для решения генетических задач по анализу родословных врач должен иметь специальную подготовку. Именно поэтому, когда необходим углубленный клинико-генеалогический анализ, врач общей практики направляет семью в медико-генетическую консультацию к врачу-генетику. Вместе с тем врачу общей практики надо знать основные критерии разных типов наследования, которые приводятся ниже.

Болезни с аутосомно-доминантным типом наследования

Этот тип наследования характеризуется тем, что для развития болезни достаточно унаследовать мутантный аллель от одного из родителей. Для большинства болезней этого типа характерны такие патологические состояния, которые не наносят серьёзного ущерба здоровью человека и в большинстве случаев не влияют на его способность иметь потомство. Родословные таких лиц, особенно описанные в прошлом, когда в браках было много детей, дали возможность установить наиболее характерные признаки аутосомно-доминантных форм наследственной патологии (рис. 3.60).

1. Болезнь встречается в каждом поколении родословной, что называют передачей болезни по вертикали.
2. Соотношение больных и здоровых приближается к 1:1.

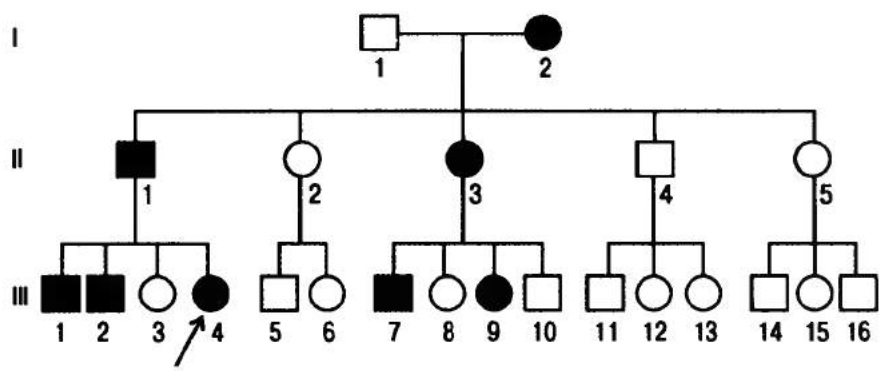


Рис. 3.60. Родословная с аутосомно-доминантным типом наследования болезни (синдром Марфана).

3. У нормальных детей больных родителей все дети нормальные.
4. Соотношение больных мальчиков и девочек равное.
5. Больные мужчины и женщины одинаково передают болезнь своим детям — мальчикам и девочкам.
6. Чем тяжелее болезнь отражается на репродукции, тем больше пропорция спорадических случаев (новые мутации).
7. Гомозиготы могут рождаться от двух больных родителей. Болезнь у них протекает обычно тяжелее, чем у гетерозигот.

Доминантно наследуемые состояния характеризуются полиморфизмом клинических проявлений не только в разных семьях, но и среди членов одной семьи. Например, при нейрофиброматозе у одних больных в семье могут быть множественные нейрофибромы, а у других — лишь единичные кожные проявления. Особенность ряда доминантных болезней — высокая вариабельность сроков начала болезни даже в пределах одной семьи. Наглядным примером служит хорея Гентингтона. Распределение больных по возрасту начала болезни описывается нормальным распределением со средним значением 38–40 лет.

При тяжёлых заболеваниях, когда у больных ограничены возможности иметь потомство (сниженная фертильность), родословные не являются типичными, так же как и в тех случаях, когда мутация возникает впервые в зародышевых клетках (спорадические случаи).

Наиболее часто в широкой практике врачей встречаются следующие генные болезни с аутосомно-доминантным типом наследования: нейрофиброматоз 1-го типа (болезнь Реклингхаузена), синдромы Марфана, Элерса–Данло, ахондроплазия, несовершенный остеогенез, миотоническая дистрофия, хорея Гентингтона.

Болезни с аутосомно-рецессивным типом наследования

Заболевания с данным типом наследования проявляются только у гомозигот. Гетерозиготы фенотипически (клинически) не отличаются от здоровых лиц с двумя нормальными аллелями (рис. 3.61).

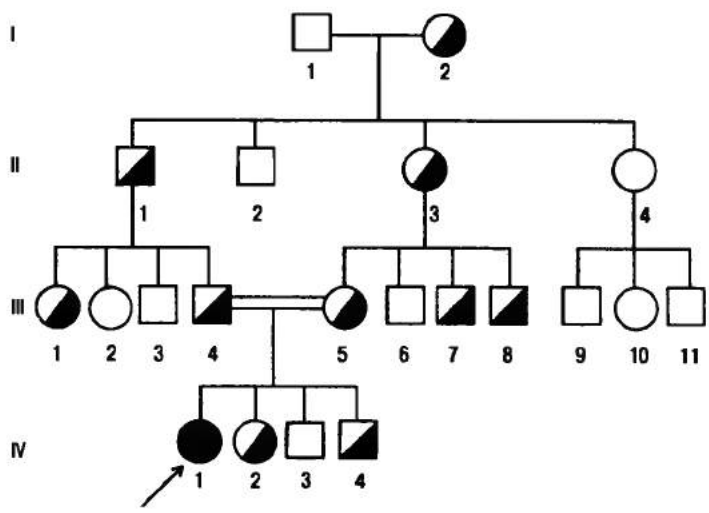


Рис. 3.61. Родословная с аутосомно-рецессивным типом наследования болезни (синдром Тея–Сакса — GM_2-ганглиозидоз).

Для редких аутосомно-рецессивных заболеваний характерно следующее.

1. Родители обычно клинически нормальны.
2. Чем больше детей в семье, тем чаще встречается более одного больного ребёнка.
3. Чем реже встречается мутантный ген в популяции, тем чаще родители больного ребёнка являются кровными родственниками.
4. Если больны оба супруга, то все дети будут больными.
5. В браке больного со здоровым рождаются нормальные дети (если здоровый не гетерозиготен).
6. В браке больного с носителем мутантного аллеля рождаются 50% больных детей, что имитирует доминантный тип наследования (псевдодоминирование).
7. Оба пола поражаются одинаково.

Браки, в которых оба родителя гетерозиготны, встречаются наиболее часто. Сегрегация потомства соответствует менделевскому соотношению 1 (здоровый): 2 (гетерозиготы): 1 (больной). Риск появления больного ребёнка в таком браке составляет 25%. Малодетность современных семей затрудняет установление рецессивного типа наследования болезни, но этому способствуют два обстоятельства: 1) рождение ребёнка в кровнородственном браке и 2) выявление биохимического дефекта у обоих родителей, если при заболевании известен первичный биохимический дефект.

Браки, когда оба родителя гомозиготны, очень редки. Естественно, что все дети в этих семьях будут гомозиготами, а потому больными. В тех семьях, в которых у больных родителей (например, альбиносов) рождались здоровые дети, такое несоответствие объясняется мутациями в разных генах, и такие дети являются двойными гетерозиготами, их называют **компаунд-гетерозиготами.**

Браки гетерозигот (здоровых) с гомозиготами (больными) встречаются в основном среди кровнородственных браков. Наиболее типичными болезнями с аутосомно-рецессивным типом наследования являются муковисцидоз, фенилкетонурия, галактоземия, гепатолентикулярная дегенерация (болезнь Вильсона–Коновалова), адреногенитальный синдром, мукополисахаридозы.

Болезни с Х-сцепленным доминантным типом наследования

Особенности наследования этих болезней обусловлены тем, что у женщин две Х-хромосомы, а у мужчин одна. Женщина, унаследовав от одного из родителей патологический аллель, является гетерозиготой, а мужчина — гемизиготой. Основные характеристики родословных при этом типе наследования следующие (рис. 3.62).

1. Поражаются и мужчины, и женщины, но больных женщин в 2 раза больше, чем мужчин.
2. Больные женщины в среднем передают патологический аллель 50% сыновей и 50% дочерей.
3. Больной мужчина передает патологический аллель всем дочерям и не передает сыновьям, поскольку последние получают от отца Y-хромосому.
4. В среднем женщины (они гетерозиготны) болеют менее тяжело, чем мужчины (они гемизиготны). Болезнь более вариабельна по клиническим проявлениям у гетерозиготных женщин.

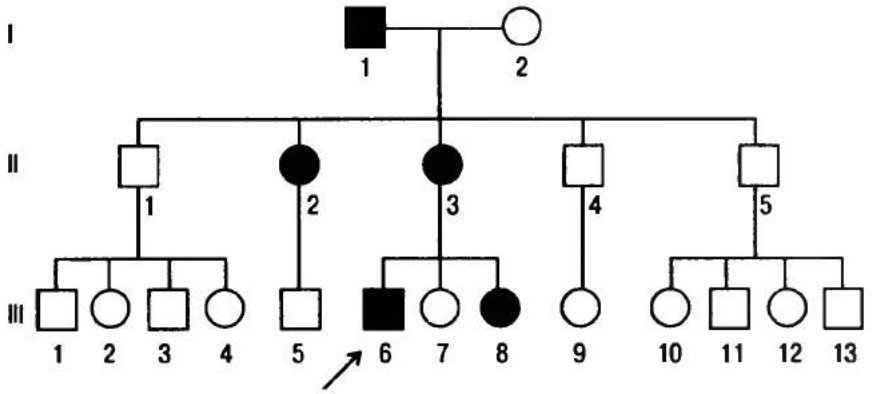


Рис. 3.62. Родословная с Х-сцепленным доминантным типом наследования (витамин D-резистентный рахит).

По Х-сцепленному доминантному типу наследуется витамин D-резистентный рахит (наследственная гипофосфатемия). Если болезнь тяжёлая и летальна у гемизигот (синдром недержания пигмента, рото-лице-пальцевой синдром, синдром Гольтца–Горлина), то все мальчики умирают. Больными бывают только девочки.

Болезни с Х-сцепленным рецессивным типом наследования

При редко встречающихся болезнях с этим типом наследования женщины практически всегда гетерозиготны, т.е. они фенотипически нормальны (здоровы) и являются носительницами. Больными бывают только мужчины. Характеристики этого типа болезней различаются в зависимости от репродуктивного статуса. Если репродукция у больных нарушена (мышечная дистрофия Дюшенна–Беккера), то в родословных отмечаются следующие черты (рис. 3.63).

1. Больные — только мальчики.
2. Около 2/3 случаев «происходит» от матерей-носительниц, 1/3 — за счёт новых мутаций в Х-хромосоме матери.

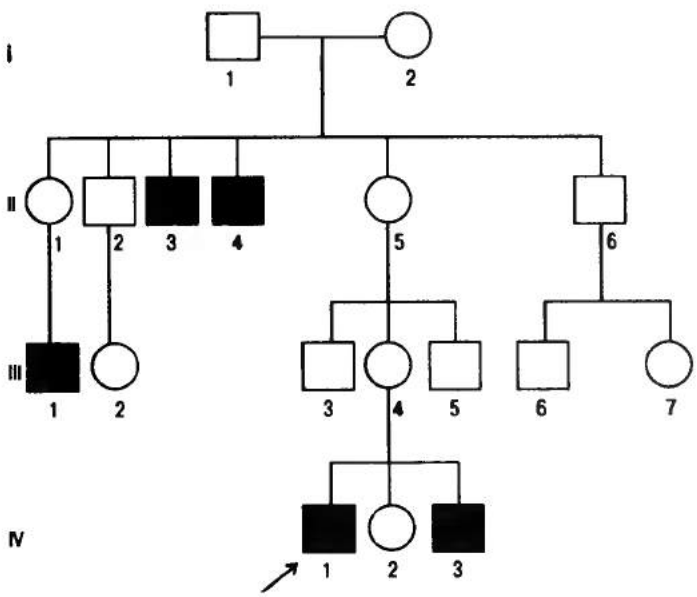


Рис. 3.63. Родословная с Х-сцепленным рецессивным типом наследования болезни (патология нарушает репродукцию — миодистрофия Дюшенна).

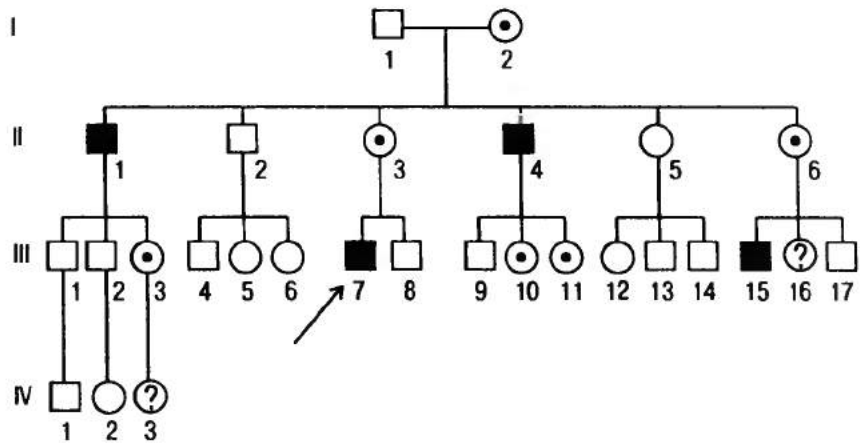


Рис. 3.64. Родословная с Х-сцепленным рецессивным типом наследования болезни (репродукция не нарушена — гемофилия).

3. В унаследованных случаях у больных мальчиков могут быть больные братья и дяди по матери.
4. Новые мутации являются спорадическими или изолированными случаями.
5. Сёстры больных братьев при унаследованных случаях имеют 50% вероятность быть тоже носительницами патологического аллеля.
6. Сёстры-носительницы передают ген 50% сыновей (они больные) и 50% дочерей (они носительницы).
7. Здоровые мужчины не передают болезни.

Если репродукция при данной болезни не нарушена (гемофилия, недостаточность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы), то наследование характеризуется следующим образом (рис. 3.64).

1. Доля унаследованных случаев более 2/3.
2. Больные мужчины передают патологический аллель всем своим дочерям и никому из сыновей.
3. Все фенотипически нормальные дочери больных мужчин являются носительницами.
4. В браке женщины-носительницы с больным мужчиной 50% дочерей больны, 50% носители, 50% сыновей больны, 50% здоровые.
5. Иногда гетерозиготные женщины могут быть больными в связи с гетерохроматинизацией хромосомы с нормальным аллелем случайно во всех или почти во всех клетках.

К Х-сцепленным рецессивным болезням относятся умственная отсталость с ломкой Х-хромосомой, гемофилия, мышечная дистрофия Дюшенна–Беккера, синдром Хантера (мукополисахаридоз II типа), синдром Леша–Нихена.

Y-сцепленный тип наследования

Длительное время полагали, что Y-хромосома содержит только гетерохроматиновые участки (без генов). Новейшие исследования позволили обнаружить и локализовать в Y-хромосоме ряд генов: детерминирующий развитие

семенников, отвечающий за сперматогенез (фактор азооспермии), контролирующий интенсивность роста тела, конечностей и зубов, определяющий оволосение ушной раковины. На примере этого признака можно видеть характерные черты Y-сцепленного типа передачи (рис. 3.65).

Признак передаётся всем мальчикам. Естественно, что патологические мутации, затрагивающие формирование семенников или сперматогенез, наследоваться не могут, потому что такие индивиды стерильны.

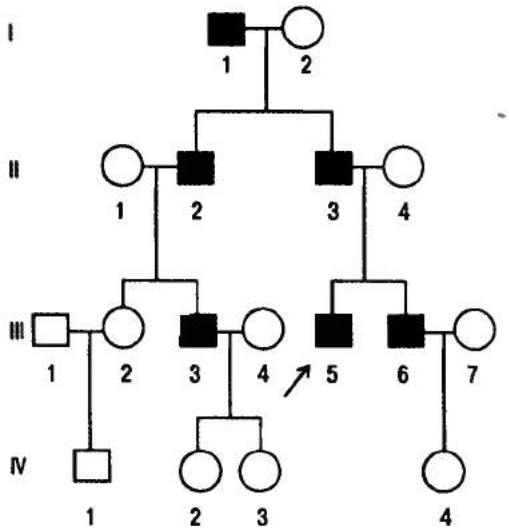


Рис. 3.65. Родословная с Y-сцепленным типом наследования (оволосение ушной раковины).

Митохондриальная наследственность

Митохондрии передаются с цитоплазмой яйцеклеток. Спермии не имеют митохондрий, поскольку цитоплазма элиминируется при созревании мужских половых клеток. В каждой яйцеклетке содержится около 25 000 митохондрий. Каждая митохондрия имеет кольцевую хромосому. Описаны мутации различных генов митохондрий. Генные мутации в митохондриальной ДНК обнаружены при атрофии зрительного нерва Лебера, митохондриальных миопатиях, доброкачественной опухоли (онкоцитоме), при прогрессирующих офтальмоплегиях.

Для митохондриальной наследственности характерны следующие признаки (рис. 3.66).

1. Болезнь передаётся только от матери.
2. Больны и девочки, и мальчики.
3. Больные отцы не передают болезни ни дочерям, ни сыновьям.

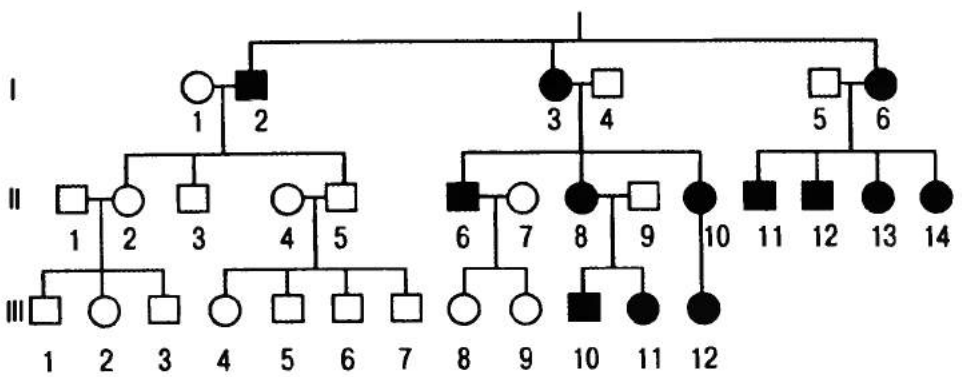


Рис. 3.66. Родословная, иллюстрирующая передачу нейтрального признака через митохондрии (фрагмент ДНК).

СИНДРОМОЛОГИЧЕСКИЙ ПОДХОД К ДИАГНОСТИКЕ НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

Хорошо известно, что в наследственной патологии не существует патогномоничных признаков. Чаще всего один и тот же признак встречается при нескольких или даже при многих формах. Например, деформация грудной клетки в виде воронки или киля встречается не менее чем при 30 наследственных болезнях. Искривление позвоночника встречается более чем при 50 наследственных синдромах. Аномалии почек известны при 30 синдромах.

Если врач осматривает больного полностью, то он может выявить признаки, существенно облегчающие дифференциальную диагностику. Например, у больного с врождённым пороком сердца нужно тщательно осмотреть руки: укорочение I пальца кисти или наличие трёх фаланг вместо двух сразу наводит на мысль о доминантно наследуемом синдроме Холт–Орама (или, как его ещё называют, синдроме «рука–сердце»). Гипоплазия или дисплазия ногтей может наблюдаться при 25 различных наследственных болезнях. Больные с этими синдромами являются частыми пациентами отделений сердечно-сосудистой хирургии.

Важное место в диагностике наследственных синдромов или болезней занимает лицо. Так, резко выступающие надбровные дуги могут быть признаком синдрома фронтометафизарной дисплазии (Х-сцепленная форма остеодисплазии Мелника–Нидлса), а запавшая переносица — мукополисахаридоза или ахондроплазии.

Искривление нижних конечностей — результат не только рахита, как полагали ранее. Оно может быть следствием нарушенного обмена в костях, наблюдаемого при 25 различных наследственных болезнях. Гипертелоризм позволяет заподозрить один из 50–60 наследственных синдромов.

Большую информацию несут зубы, особенно у молодых людей. Известно более 20 синдромов, при которых наблюдаются изменения зубов: неправильная форма, раннее выпадение, множественный кариес, сверхкомплектность или срастание, врождённое отсутствие резца или клыка. Изменения зубов нередко отмечаются при мукополисахаридозах, синдроме Элерса–Данло, пахионихии и многих других наследственных болезнях.

Умственная отсталость — результат патологии более чем при 100 наследственных синдромах, среди которых много хромосомных.

Можно перечислить около 200 внешних симптомов и признаков, которые могут выявляться при наследственных болезнях без применения специальных дополнительных методов обследования. Однако эти признаки выявляются только в тех случаях, когда их прицельно ищут.

Большинство наследственных болезней встречается редко (1:100 000 и реже). Среди больных какого-либо профиля вероятность обнаружения конкретного вида наследственной патологии увеличивается. Так, больных с синдромом Марфана и гомоцистинурией можно встретить в глазных (из-за высокой миопии) и хирургических (по поводу деформации грудной клетки) клиниках. Больные низкого роста чаще наблюдаются у эндокринолога; к артрологу обращаются пациенты с деформациями суставов и т.д.

Наследственные формы часто встречаются в практике офтальмологов. Атрофия зрительных нервов наблюдается по крайней мере при 15, катаракты и помутнения хрусталика — более чем при 30 наследственных болезнях. Птоз, косоглазие, нистагм, помутнение роговицы, отслойка сетчатки и т.д.— результат многих наследственных болезней, распознавание которых улучшается, если врач знает особенности синдромологии наследственных и врождённых болезней.

Хотя наследственных болезней очень много, «концентрация» их в определённых клиниках ограничена небольшим числом форм, как правило, с более лёгким течением. «Освоение» этих форм не представляет трудностей для врачей любой специальности; также нетрудно изучить симптомы, на основании которых можно заподозрить синдром.

ПАРАКЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ ГЕНЕТИКЕ

Проявления наследственных болезней весьма разнообразны по направленности и глубине изменений многих органов и систем, что обусловлено большим числом нозологических форм и тяжестью их течения. Именно поэтому параклинические исследования занимают существенное место в диагностике наследственных болезней.

Из истории медицинской генетики известно, что уже в самом начале XX века, когда генетика человека ещё только получила основы для своего развития, английский врач А. Гаррод применил биохимический анализ мочи для диагностики наследственной болезни обмена веществ — алкаптонурии. В 30-х годах норвежский врач И.А. Феллинг открыл метод диагностики фенилкетонурии на основе реакции мочи с хлоридом железа (при наличии в моче фенилпировиноградной кислоты появляется сине-зелёная окраска). Однако широкое развитие параклинических методов для диагностики наследственных болезней началось с периода интенсивного развития клинической генетики (50-е годы XX века).

В настоящее время применяется весь спектр параклинических методов для диагностики наследственных болезней и оценки состояния больного: клинико-биохимические, гематологические, иммунологические, эндокринологические, электрофизиологические, рентгенорадиологические. Более углублённые варианты параклинических обследований составили отдельную группу лабораторно-генетических методов (*см.* главу 8).

Значение параклинических методов для клинической генетики трудно переоценить, но подробно описать их невозможно. Приведём лишь отдельные примеры их использования в диагностических целях. Клинико-биохимические исследования проводят при муковисцидозе, семейной гиперхолестеринемии, фенилкетонурии, болезни Вильсона–Коновалова. Гематологические исследования проводят для подтверждения гемоглобинопатий, первичного гемохроматоза. Эндокринологические исследования назначают при врождённом гипотиреозе, адреногенитальном синдроме, нанизме. Иммунологические исследования необходимы при первичных иммунодефицитах, атаксии–телеан-

гиэктазии (синдром Луи-Бар). Электрофизиологические исследования проводят при нервно-мышечных заболеваниях, многих наследственных болезнях нервной системы. УЗИ обязательно назначают при врождённых пороках внутренних органов, аномалиях половой дифференцировки. Рентгенорадиологические исследования необходимы при диагностике хондродистрофии, нейрофиброматоза.

КОМПЬЮТЕРНЫЕ ПРОГРАММЫ ДИАГНОСТИКИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

«Охота» за генами и практическая потребность в диагностике многочисленных форм наследственных болезней и врождённых пороков развития невозможны без сравнительного анализа данных литературы. В связи с этим уже на протяжении последних 20 лет стали создаваться компьютерные информационные **базы данных** и **диагностические программы**. Их назначение — ускорить и объективизировать выбор диагноза из множества генетически разнородных, но клинически сходных синдромов и болезней.

Генетическая консультация и помощь при наследственных болезнях требуют точного диагноза. Поскольку генетические нарушения редки, большинство врачей и даже медицинских генетиков имеют собственный опыт только по нескольким случаям данной болезни. Знакомство с описанными в литературе случаями крайне важно. Из-за генетической гетерогенности надо точно определить нозологическую форму, чтобы родители знали величину повторного риска. Базы данных особенно полезны для дифференциальной диагностики.

Каталоги необходимы для практической работы клинических генетиков. Они обеспечивают информацию или являются гидами к информации по диагнозу, лечению и генетическому консультированию. Поиски по отдельным словам или комбинациям слов могут генерировать перечень форм, в которых слово или комбинация появляются. Это хорошее начало в поисках диагноза неясной болезни для правильного лечения, консультирования конкретной семьи.

На рис. 3.67 представлен принцип диагностики с использованием компьютерных программ. Симптомы, выявленные врачом, вводятся в компьютер. На их основе осуществляется компьютерный поиск наиболее вероятных диагнозов. После этого врач может обратиться за справкой в базу данных по выбранным диагнозам и получить описание синдрома (или болезни) и даже фотографии больных. Таким образом врач принимает решение о диагнозе и выбирает способ его верификации, если в этом есть необходимость. В разбираемом на рисунке случае нужна была цитогенетическая верификация.

В зарубежной литературе есть несколько каталогов и баз данных, содержащих подробную информацию о наследственных болезнях, генах и хромосомах человека. Авторы этих каталогов и программ — ведущие медицинские генетики V.A. McKusick (США); M. Baraitser, R. Winter (Великобритания); D. Borgaonkar (США); J. Fresal (Франция); A. Schinzel (Швейцария); T.B. Pitt (Австралия).

Приводим краткую характеристику двух наиболее информативных баз данных.

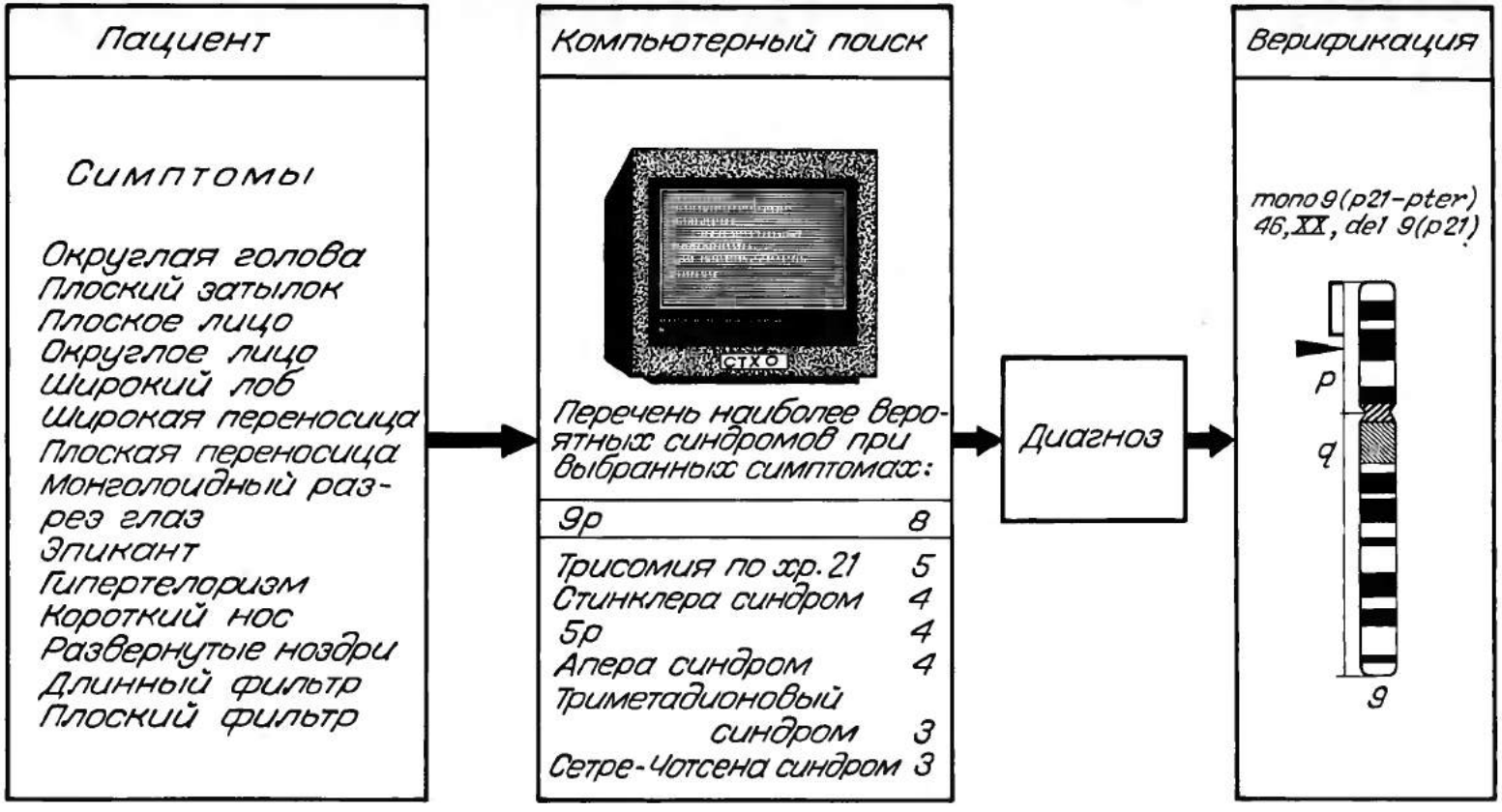


Рис. 3.67. Компьютерная диагностика наследственных болезней.

Менделирующая наследственность человека (Mendelian Inheritance in Man. V. A. McKusick, сокращенно — MIM). Интернет-версия «On-Line Mendelian Inheritance in Man — OMIM» (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim) — информационно-поисковая мультимедийная система. Этот каталог генов выдержал уже 15 изданий с 1966 г., в текстовом варианте переиздаётся примерно каждые 2 года. OMIM пополняется ежедневно, сейчас в нём более 13 000 статей. Его 3-е издание было переведено на русский язык в 1976 г. под названием «Наследственные признаки человека» (М., Медицина).

Каталог рубрифицирован на следующие разделы:

- Молекулярные дефекты при менделирующих нарушениях (перечень нарушений и перечень продуктов патологических генов).
- Краткий обзор генетических карт человека (аутосомные, X- и Y-хромосомные, митохондриальные).
- Каталог аутосомно-доминантных генов.
- Каталог аутосомно-рецессивных генов.
- Каталог X-хромосомных генов.
- Каталог Y-хромосомных генов.
- Каталог митохондриальных генов.

Каждый менделирующий признак имеет шестизначный номер, который сохраняется за ним, даже если обнаружены новые гены. Например, ахондроплазия — MIM (OMIM) 100800, фенилкетонурия — MIM (OMIM) 261600. За названием признака и синонимами следует лаконичное описание болезни и её генетика. Статья заканчивается списком наиболее важных источников литературы по теме. Каталог снабжен полным предметным указателем.

Компьютерные версии (CD-ROM, Интернет) позволяют оперативно найти нужную форму; для некоторых заболеваний представлены фотографии пациентов. Такая конструкция компьютерной версии особенно полезна для практической работы. Одновременно каталог В. Маккьюсика (MIM) очень важен для научных работников для получения исчерпывающих справок. Через генетические патологические варианты (они легче обнаруживаются) исследователь может заглянуть в генетику нормального признака. Каталоги наследственных менделирующих признаков подобны негативным изображениям фотографий, на основе которых может быть воспроизведена позитивная картина генетической конституции человека. Наряду с научным и клиническим значением MIM может быть использован для обучения общей генетике человека и клинической генетике.

Оксфордская медицинская база данных (*Oxford Medical Database*) для *Windows* (сокращенно OMD) состоит из двух баз данных: 1) Лондонской базы данных по дисморфологии (*London Dysmorphology Database* — LDDB) и 2) Лондонской нейрогенетической базы данных (*London Neurogenetics Database* — LNDB). Адрес в интернете — http://dhmhd.mdx.ac.uk/LDDB/lddb.html. Обе базы были созданы M. Baraitser и R. Winter как инструменты для клинической диагностики врождённых аномалий и нейрогенетических синдромов соответственно.

Создание баз данных было обусловлено необходимостью диагностики и обеспечения генетического консультирования сотен редких синдромов. Оба автора — опытные клинические генетики, и система основана во многом на их клинической практике и опыте. Как известно, очень редкие синдромы

вызывают наибольшие трудности в диагностике, поскольку с фенотипической точки зрения они не очень хорошо очерчены. Работа с базой данных требует практических навыков, потому что база данных — это больше система для экспертов, чем экспертная система. Она очерчивает границы для опытного клинициста, способного сопоставить важные клинические признаки разбираемого случая и оценить сходство с таковыми, описанными в литературе.

Работа по созданию базы данных началась в 1981 г., впервые была опубликована в 1990 г. как LDDB, а в 1991 г. ещё пополнена как LNDB. Фотобиблиотека введена в 1993 г. Версия для Windows открылась в 1996 г.

Базы данных LDDB и LNDB основаны на сведениях из 1000 журналов и постоянно пополняются. Большинство хромосомных аномалий исключено, поскольку они хорошо диагностируются цитогенетически. Однако микроделеционные синдромы и дисомии включены.

Система OMD описывает генные нарушения, спорадические случаи и дисморфологические синдромы, вызванные средовыми факторами (дисморфология, неврология или клиническая генетика для диагностики).

В базах данных приведены перечни синдромов, их описание, литература и фотографии. Программа позволяет проводить поиск синдромов по названию и по признакам. В результате поиска система предлагает узкий дифференциально-диагностический ряд заболеваний, фенотипически сходных с описанным случаем.

LDDB содержит информацию более чем о 2300 нехромосомных синдромов с множественными пороками развития.

LNDB включает сведения о 2198 синдромах с наследственными нарушениями центральной и периферической нервной системы.

Некоторое неудобство зарубежных программ — иностранный язык. В связи с этим в ряде научных центров в России создаются русскоязычные программы. Например, в Медико-генетическом научном центре РАМН (сайт в Интернете — www. medgen. ru) созданы программы для диагностики наследственных болезней обмена веществ (К.Д. Краснопольская и соавт.), врождённых пороков развития (В.И. Иванов, Л.Я. Левина, Л.М. Константинова и др.). Это удачные программы, проверенные в практике медико-генетического консультирования. Ниже приводится краткая информация о некоторых русскоязычных системах компьютерной диагностики.

СИНГЕН — *SYNGEN* (синдромы генетические) представляет собой иллюстрированную информационную диагностическую систему примерно по 2000 синдромов врождённых пороков развития человека. По каждому синдрому имеется достаточно полная база данных и библиография. СИНГЕН позволяет компьютеризировать регистрацию пациентов; для стандартизованного описания клинической картины в системе имеется словарь на 1200 терминов. Система осуществляет поиск синдромов по набору симптомов и выстраивает ряд сходных синдромов (диагнозы-кандидаты), даёт справочное описание выбранного синдрома из базы данных. Таким образом, СИНГЕН может использоваться широким кругом специалистов для дифференциальной диагностики различных синдромов врождённых пороков развития.

ХРОДИС — *CHRODYS* (хромосомные дисморфии) — информационно-поисковая система по нарушениям развития хромосомной этиологии. Она вклю-

чает в себя данные о клинической картине каждого больного (более 2000 больных) с моно- и трисомиями. ХРОДИС позволяет «выбрать» из компьютера характеристику клинической картины пациентов с определённой хромосомной или геномной мутацией, провести поиск описаний синдрома, как он представлен в публикациях. В системе есть цитогенетическая номенклатура и словник терминов, позволяющих формализованно описывать фенотип больного. Система предназначена для врачей-генетиков и научных работников.

Ключевые слова и понятия

Семиотика наследственных болезней
Термин «синдром»
Особенности клиники наследственных болезней
Плейотропия (первичная и вторичная)
Клиническая диагностика наследственных болезней
Классификация врождённых пороков развития
Генетические основы морфогенеза
Эмбриональный дизморфогенез
Тератогенез, тератогены
Последовательности и ассоциации
Этиология врождённых пороков развития
Критические периоды развития
Тератогенный терминационный период
Фенокопии
Гамето-, бласто-, эмбрио- и фетопатии
Значение антропометрии в диагностике
Врождённые морфогенетические варианты
Пренатальная гипоплазия
Характеристика генеалогического метода
Области применения генеалогического метода
Пробанд, сибсы, семья, род
Генеалогический анализ
Типы наследования (критерии)
Синдромологический подход
Параклинические методы в диагностике

Контрольно-обучающие вопросы

1. Укажите наиболее верное определение клинико-генеалогического метода:
а) составление родословной с последующим обследованием пробанда;
б) составление родословных;
в) прослеживание передачи наследственных признаков среди родственников одного поколения;
г) прослеживание передачи наследственных признаков среди родственников больного в ряду поколений.

2. Чем обусловлена прогредиентность течения наследственных болезней:
а) ростом и старением организма больного;
б) отсутствием положительных эффектов лечения;
в) непрерывностью функционирования мутантных аллелей.

3. Укажите положения, характеризующие аутосомно-доминантный тип наследования:
а) родители больного ребёнка фенотипически здоровы, но аналогичное заболевание встречается у сибсов пробанда;
б) сын никогда не наследует заболевание от отца;
в) одинаково часто заболевание встречается у мужчин и женщин;
г) заболевание передаётся от родителей детям в каждом поколении.

4. Плейотропия:
а) влияние нескольких генов на формирование одного признака;
б) взаимодействие генов с факторами среды;

в) влияние одного гена на формирование нескольких признаков.

5. Для наследственной патологии характерны:
а) ранняя манифестация клинических проявлений;
б) острое течение заболевания;
в) вовлечённость в патологический процесс многих органов и систем;
г) прогредиентный характер течения болезни;
д) широкая распространённость в популяции;
е) резистентность к терапии.

6. Пробанд:
а) больной, обратившийся к врачу;
б) здоровый человек, обратившийся в медико-генетическую консультацию;
в) человек, впервые попавший под наблюдение врача-генетика;
г) индивид, с которого начинается сбор родословной.

7. Укажите признаки, характеризующие Х-сцепленный доминантный тип наследования:
а) заболевание, одинаково часто встречающееся у женщин и мужчин;
б) сыновья больного отца будут здоровы, а дочери больны;
в) заболевание может прослеживаться в каждом поколении;
г) если больна мать, то независимо от пола вероятность рождения больного ребёнка равна 50%.

8. Укажите критические периоды эмбрионального развития:
а) конец 1-й — начало 2-й недели гестации;
б) конец 2-й — начало 3-й недели гестации;
в) 3–6-я недели гестации;
г) 7–8-я недели гестации.

9. Врождённый морфогенетический вариант — морфологическое изменение органа:
а) не выходящее за пределы нормальных вариаций и не нарушающее функцию органа;
б) выходящее за пределы нормальных вариаций, но не нарушающее функцию органа;
в) приводящее к нарушению функции органа.

10. Сибсы:
а) все родственники пробанда;
б) дети одной родительской пары;
в) братья и сёстры;
г) родственники пробанда, лично обследованные врачом-генетиком.

11. Синдромологический анализ:
а) анализ генотипа больного с целью постановки диагноза;
б) обобщённый анализ всех фенотипических (клинических) проявлений с целью выявления устойчивого сочетания признаков для постановки диагноза;
в) анализ результатов параклинических методов исследования;
г) диагностика заболевания на основе анамнестических данных.

12. Укажите признаки, не характерные для аутосомно-рецессивного типа наследования:
а) заболевание одинаково часто встречается у мужчин и женщин;
б) у больных родителей могут быть здоровые дети;
в) женщины болеют чаще мужчин;
г) родители больного здоровы;
д) родители являются кровными родственниками.

13. Выберите правильные утверждения:
а) гаметопатии приводят к нарушению оплодотворения или гибели зиготы;
б) к бластопатиям относят мозаичные формы хромосомных болезней;
в) эмбриопатии возникают в результате действия повреждающего фактора в период от 9-й недели внутриутробного развития до родов;
г) фетопатии возникают в результате действия повреждающего фактора в первые дни жизни.

14. Укажите характерные особенности проявления наследственной патологии:
а) наличие признаков проявления гена или симптомов заболевания у родственников;
б) вовлечённость в патологический процесс нескольких органов и систем;
в) строго определённая временна́я манифестация;
г) вовлечённость в патологический процесс одной системы.

15. Укажите признаки, характерные для Х-сцепленного рецессивного типа наследования:
а) заболевание наблюдается преимущественно у мужчин;
б) все фенотипически нормальные дочери больных мужчин являются носительницами;
в) больные мужчины передают патологический аллель 50% сыновей;
г) сыновья женщины-носительницы будут больны с вероятностью 50%.

16. Термин «врождённый порок» относится к морфологическому изменению органа или части органа:
а) выходящему за пределы нормальных вариаций, но не нарушающему функцию органа;
б) не выходящему за пределы нормальных вариаций и не нарушающему функцию органа;
в) выходящему за пределы нормальных вариаций и нарушающему функцию органа.

17. Укажите признаки, характерные для митохондриального типа наследования:
а) болезнь передаётся только от матери;
б) заболевание одинаково часто встречается у мужчин и женщин;
в) больные женщины передают заболевание 50% детей;
г) у больных отцов все дети здоровы.

18. Информация о происхождении супругов и их родителей из одного или близко расположенных населенных пунктов имеет значение для диагностики болезней:
а) Х-сцепленных рецессивных;
б) аутосомно-рецессивных;
в) аутосомно-доминантных с неполной пенетрантностью;
г) цитоплазматически наследуемых.

19. Выберите правильные утверждения:
а) оксицефалия — *башенный* череп;
б) камптодактилия — сгибательная контрактура проксимальных межфаланговых суставов;
в) прогнатия — выступающая вперёд нижняя челюсть по отношению к верхней;
г) синофриз — опущенные веки;
д) брахицефалия — увеличение поперечного размера черепа относительно продольного;
е) эпикант — сросшиеся брови;
ж) арахнодактилия — увеличение длины пальцев;
з) микрогнатия — малые размеры верхней челюсти;
и) гипертелоризм — опущенные наружные углы глаз;
к) фильтр — кожная крыловидная складка.

ГЛАВА 4

ГЕННЫЕ БОЛЕЗНИ

ЭТИОЛОГИЯ

Генные болезни — разнородная по клиническим проявлениям группа заболеваний, обусловленных мутациями на генном уровне. Основой для объединения их в одну группу служат этиологическая генетическая характеристика и, соответственно, закономерности наследования в семьях и популяциях. Коль скоро мутации в индивидуальных генах являются этиологическим фактором генных болезней, то закономерности их наследования соответствуют менделевским правилам расщепления в потомстве, т.е. формальная генетика генных наследственных болезней ничем не отличается от «поведения» в семьях любых менделирующих признаков. «Поведение» некоторых патологических генов может отклоняться от менделевско-морrановских правил в связи с фенотипическими эффектами генов (летальность, стерильность). Необходимо, однако, сразу сделать пояснения в отношении содержания понятий генных мутаций и менделирующей наследственности у человека.

Во-первых, согласно многочисленным исследованиям разных наследственных болезней и генома человека в целом, можно говорить о многообразии видов мутаций в одном и том же гене, которые являются причиной наследственных болезней. У человека описаны следующие **виды генных мутаций,** обусловливающие наследственные болезни: миссенс, нонсенс, сдвиг рамки считывания, делеции, вставки (инсерции), нарушения сплайсинга, увеличение числа (экспансия) тринуклеотидных повторов. Любой из этих видов мутаций может вести к наследственным болезням. Даже одна и та же генная болезнь может быть обусловлена разными мутациями. Например, в гене муковисцидоза описано около 200 вызывающих болезнь мутаций (всего их около 900) следующих типов: делеции, миссенс, нонсенс, сдвиг рамки считывания, на-

рушения сплайсинга. Более 30 патологических мутаций известно для гена фенилкетонурии (миссенс, нонсенс, делеции, нарушения сплайсинга).

Во-вторых, современная генетика, принимая в полной мере менделизм, делает некоторые «поправки» в определённых случаях: условность понятий о доминантности и рецессивности, неоднородность проявления аллеля, унаследованного от отца или матери (импринтинг), сложный характер взаимодействия генов, гонадный мозаицизм и т.д. Более того, установлено, что мутации в разных частях одного гена ведут к различным болезням. Например, мутации в разных частях *RET*-онкогена ведут к 4 клинически разным наследственным болезням: двум формам полиэндокринного аденоматоза (ZA и ZB), семейной медуллярной тиреоидной карциноме, семейной болезни Гиршспрунга.

Мутации, вызывающие наследственные болезни, могут затрагивать структурные, транспортные и эмбриональные белки, ферменты.

Существует несколько уровней регуляции синтеза белков: претранскрипционный, транскрипционный, трансляционный. Можно предположить, что на всех этих уровнях, обусловленных соответствующими ферментативными реакциями, могут возникать наследственные аномалии. Если принять, что у человека примерно 30 000–40 000 генов и каждый ген может мутировать и контролировать синтез белка с другим строением, а для многих генов характерно ещё явление альтернативного сплайсинга, то, казалось бы, должно быть не меньшее число наследственных болезней. Более того, по современным данным, в каждом гене может возникать до нескольких сотен вариантов мутаций (разные типы в различных участках гена). На самом деле более чем для 50% белков изменения генетической природы (первичная структура) приводят к гибели клетки и мутация не реализуется в наследственную болезнь. Такие белки называются **мономорфными**. Они обеспечивают основные функции клетки, консервативно сохраняя стабильность видовой организации этой клетки.

Так или иначе, но число генных болезней действительно велико. Уже сейчас их тысячи (около 4000 на 2001 г.), если рассматривать болезни с клинической (фенотипической) точки зрения, а с генетической — их в несколько раз больше.

При рассмотрении генных болезней как менделирующих признаков организма принимается, что речь идёт о так называемых **полных формах**, т.е. формах, обусловленных гаметическими (в зародышевых клетках) мутациями. Это могут быть новые или унаследованные от предыдущих поколений мутации. Следовательно, в этих случаях патологические гены присутствуют во всех клетках организма. Однако теоретически можно представить возможность появления и мозаичных форм, а не только полных, подобно тому, как это хорошо известно для хромосомных болезней. Любые мутации, в том числе и генные, могут возникать на ранних стадиях дробления зиготы в одной из клеток, и тогда индивид будет **мозаичен** по данному гену. В одних клетках у него будет функционировать нормальный аллель, в других — мутантный или патологический. Если эта мутация доминантная, то она проявится в соответствующих клетках и, очевидно, приведёт к развитию менее тяжёлой болезни. Если возникшая мутация в одной из клеток на ранних стадиях развития зародыша рецессивная, то её эффект проявится только у гомозиготы. Вероятность появления двух рецессивных мутаций в одном и том же локусе гомологичных хромосом в одной клетке чрезвычайно мала.

Проблема мозаичных форм генных болезней и в генетическом, и в клиническом плане исследована недостаточно. Частота возникновения мозаичных форм не может быть высокой, поэтому выявлять их трудно. Современные молекулярно-генетические методы позволяют диагностировать мозаицизм на клеточном или тканевом уровне. В одной и той же ткани обнаруживают клетки, несущие разные генотипы по изучаемой патологической мутации. Соматические мутации, появляющиеся на ранних стадиях развития организма, дают больший эффект, чем на поздних. В течение последних лет соматический мозаицизм был доказан при 30 генных болезнях, среди которых такие, как нейрофиброматоз I-го типа миотоническая дистрофия, миодистрофия Дюшенна, гемофилия А и В, синдром Олпорта, синдром Марфана, синдром андрогенной нечувствительности, туберозный склероз и др. Соматический мозаицизм был обнаружен также при злокачественных новообразованиях (колоректальный рак и рак предстательной железы).

С мозаичными формами генных болезней не следует путать мозаицизм гонад. **Мозаицизм гонад** — частный случай органного мозаицизма, возникающего на более поздних стадиях эмбрионального развития в процессе органогенеза. Наличие его у клинически здорового индивида может обусловить несколько случаев рождения детей с полной формой доминантной наследственной болезни.

На рис. 4.1 приведена родословная одной французской семьи с 3 детьми (из 4) с ахондроплазией при здоровых родителях.

Ахондроплазия — аутосомно-доминантное заболевание с полной пенетрантностью гена. Клиническая и рентгенологическая диагностика этой болезни (в частности, в упомянутой выше семье) не вызывает сомнений. Объяснить семейные случаи можно гонадным мозаицизмом у отца, поскольку больные дети родились в двух его браках. Возможно ещё одно объяснение подобных случаев: болезнь возникла за счёт премутации в одном из аллелей этого гена у родителя, которая реализуется в мутацию при прохождении через мейоз. Однако в гене ахондроплазии премутантных состояний пока не обнаружено.

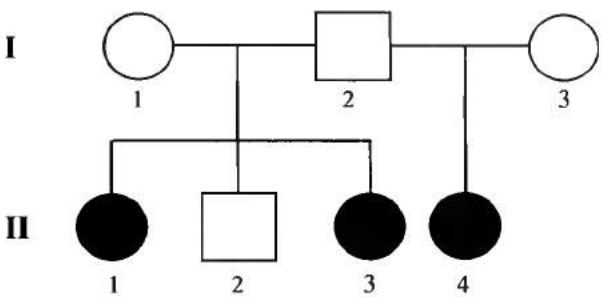


Рис. 4.1. Родословная семьи с 3 случаями ахондроплазии в одном поколении от двух браков.
I. 1 — рост 163 см; I.2 — рост 166 см; I.3 — рост 164 см; клинических и рентгенологических признаков ахондроплазии не имели.
II. 1 — родилась от неродственного брака (мать в возрасте 17 лет, отец — 30 лет). Ахондроплазия заподозрена при рождении, позже подтверждена. II.2 — здоровый мальчик. II.3 — больная ахондроплазией. Диагноз поставлен после рождения. II.4 — во втором браке отца диагноз ахондроплазии у его ребёнка был поставлен уже внутриутробно на 7-м месяце (сначала с помощью УЗИ, затем рентгенографически). При рождении диагноз подтвержден.

Современные молекулярно-генетические исследования показали, что родительский мозаицизм (в том числе гонадный) ответствен не менее чем за 5–15% случаев доминантных и Х-сцепленных рецессивных

болезней. Мозаицизм гонад у здоровых родителей убедительно доказан в случаях рождения детей (по соответствующим генам) с несовершенным остеогенезом, синдромом Элерса–Данло (тип IV), гемофилией (факторы VIII и IX).

В связи с многообразием мутаций в одном и том же гене, естественно, возникает вопрос об этиологической зависимости клинической картины болезни от характера мутаций. Ответ на этот вопрос неоднозначен и пока не всегда ясен. Определённо можно сказать, что в большинстве случаев такой зависимости нет, но в некоторых есть. Объяснение этому можно найти в первичных механизмах развития генных болезней, т.е. в первичных эффектах мутантных аллелей. Последние с клинико-генетической точки зрения называют патологическими для отличия от других мутантных состояний этого же гена, которые ведут к биологическим межиндивидуальным вариациям без патологических проявлений признака.

Первичные эффекты мутантных аллелей могут проявляться в 4 вариантах: 1) отсутствие синтеза полипептидной цепи (белка); 2) синтез аномальной по первичной структуре полипептидной цепи (белка); 3) количественно недостаточный синтез полипептидной цепи (белка); 4) количественно избыточный синтез полипептидной цепи (белка).

Независимо от характера изменений первичного продукта гена эффект мутаций может выражаться в **разных вариантах нарушения функций.**

1. Потеря функции белка либо за счёт ингибирования процессов транскрипции/трансляции, либо за счёт изменения структуры и функциональных свойств.
2. Появление новой функции. Данный тип мутаций характеризуется появлением у мутантного белка наряду с нормальной функцией новых цитотоксических свойств, приводящих к гибели клеток.
3. Доминантный негативный эффект проявляется в тех случаях, когда первичный продукт мутантного аллеля ингибирует функцию нормальных белков.
4. Изменение дозы гена (делеции или дупликации) может приводить к нарушению пространственной структуры молекулярного продукта.

На основе первичного эффекта мутантного аллеля уже развёртывается весь сложнейший патогенез генной болезни, проявляющийся в разнообразных **фенотипических эффектах** или клинической картине.

Результатом действия патологической мутации (фенотипический эффект) может быть прежде всего летальность на ранних стадиях развития зародыша, до имплантации. Механизмы такой летальности ещё не выяснены, но наличие её у человека не вызывает сомнений. Это проявляется в виде несостоявшегося зачатия (имплантации) у фертильных женщин при нормальной половой жизни. У молодых женщин зачатие наступает в среднем через 3 мес регулярной половой жизни (без контрацепции). Из несостоявшихся зачатий примерно 50% обусловлены гибелью зиготы по генетическим причинам (генные, хромосомные и геномные мутации). Если развитие эмбриона с патологической генной мутацией не остановилось на ранних стадиях, то фенотипические эффекты в зависимости от вовлечённого гена и характера мутации формируются в виде 3 вариантов: дизморфогенез (врождённые пороки развития), нарушенный обмен веществ, смешанные эффекты (дизморфогенез и аномальный обмен веществ).

Влияние патологических мутаций начинает реализовываться в разные периоды онтогенеза — от внутриутробного до пожилого возраста. Большая часть патологических мутаций проявляется внутриутробно (до 25% всей наследственной патологии) и в допубертатном возрасте (45%). Ещё 20% проявляются в пубертатном и юношеском возрасте, и лишь 10% моногенных болезней развиваются в возрасте старше 20 лет.

Для понимания природы генных болезней очень важно иметь представление о том, что клиническая картина заболевания может сформироваться вследствие нарушения разных патогенетических звеньев, которые могут быть обусловлены фенотипическими эффектами мутаций разных генов. Следовательно, в одну группу будут объединены разные с генетической точки зрения заболевания (мутации в разных локусах). Такие случаи называются **генокопиями**. Наряду с этим, хотя и редко, могут встречаться **фенокопии** генных болезней. Это те случаи, при которых повреждающие внешние факторы, действующие, как правило, внутриутробно, вызывают болезнь, по клинической картине в общих чертах сходную с наследственной. Противоположное состояние, когда при мутантном генотипе индивида в результате средовых воздействий (лекарства, диета и т.п.) болезнь не развивается, называют **нормокопированием**.

Понятия о гено- и фенокопиях помогают врачу поставить правильный диагноз, а также более точно определить прогноз состояния здоровья больного или вероятность рождения больного ребёнка. Понимание принципов нормокопирования даёт врачу возможность в конкретном случае предупредить развитие болезни у ребёнка, унаследовавшего патологический ген.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Как и для любой группы заболеваний, классификация генных болезней условна и многокомпонентна. По меньшей мере 3 разных принципа могут быть положены в основу классификации генных болезней: генетический, клинический, патогенетический.

В соответствии с **генетическим принципом классификации** генные болезни можно подразделить на группы согласно типам наследования: аутосомно-доминантные, аутосомно-рецессивные, Х-сцепленные доминантные, Х-сцепленные рецессивные, Y-сцепленные (голандрические) и митохондриальные. Отнесение болезни к той или иной группе помогает врачу сориентироваться относительно ситуации в семье и определить вид медико-генетической помощи. Выше (*см.* главу 3) были рассмотрены характеристики наследования каждой из этих групп.

Клинический принцип классификации генных болезней основывается на отнесении болезни к той или иной группе в зависимости от системы или органа, наиболее вовлечённых в патологический процесс. Так, различают наследственные болезни нервные, нервно-мышечные, кожные, глазные, опорно-двигательного аппарата, эндокринные, крови, сердечно-сосудистой системы, психические, мочеполовой системы, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), лёгких. Для некоторых групп болезней установились даже специальные термины: нейрогенетика, дерматогенетика, офтальмогенетика. Условность клинического-

го принципа классификации очевидна. Некоторые болезни у одних больных больше проявляются в одной системе, у других — в другой. Например, муковисцидоз может протекать с преимущественным поражением или ЖКТ, или лёгких. Нейрофиброматоз 1-го типа может выражаться либо кожными изменениями (пигментные пятна, нейрофибромы), либо опухолями нервных стволов и мозга. Несмотря на некоторую условность, клиническая классификация помогает врачу соответствующего профиля концентрировать внимание на наследственных болезнях, встречающихся в практике данной специальности.

Патогенетическая классификация наследственных болезней подразделяет их на 3 группы в зависимости от того, на что направлено основное патогенетическое звено. Патогенез болезни может привести к нарушенному обмену веществ, аномалиям морфогенеза или комбинации того и другого. В соответствии с этим различают наследственные болезни обмена веществ, врождённые пороки развития (моногенной природы) и комбинированные состояния. Наследственные болезни обмена веществ в свою очередь подразделяют по типам обмена (углеводный, аминокислотный, обмен витаминов, липидов, металлов и др.).

ОБЩИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ ПАТОГЕНЕЗА

Начало патогенеза любой генной болезни и его «ключевая точка» связаны с первичным эффектом мутантного аллеля, поэтому принципиальные звенья патогенеза генных болезней можно представить следующим образом: мутантный аллель → патологический первичный продукт (качественно или количественно), цепь последующих биохимических процессов → клетки → органы → организм. Это и есть главная общая закономерность развития генных болезней при всём их многообразии.

Патогенез болезни на молекулярном уровне

В зависимости от контролируемого конкретным геном продукта и от характера нарушения его при мутации соответствующим образом развёртывается патогенез болезни на молекулярном уровне.

Если в результате мутации **будет вырабатываться избыточное количество** продукта, то патогенез болезни в целом будет обусловлен именно усиленной генной активностью. Наличие такого варианта можно предполагать, но в конкретных формах наследственных болезней он ещё не обнаружен.

При другом варианте патологического эффекта мутантного гена **синтезируется аномальный белок**. За этим следуют нарушения той системы (клетки, органа), функции которой обеспечиваются нормальным белком. Эти нарушения первоначально развёртываются на молекулярном уровне. Примером такого варианта патогенеза болезни может быть серповидно-клеточная анемия. В результате замены в кодоне ГУА урацила на аденин синтезируется цепь молекулы глобина с глютамином, заменившим валин. Замена одной аминокислоты оказывается достаточной, чтобы изменить функциональные свойства Hb (по-

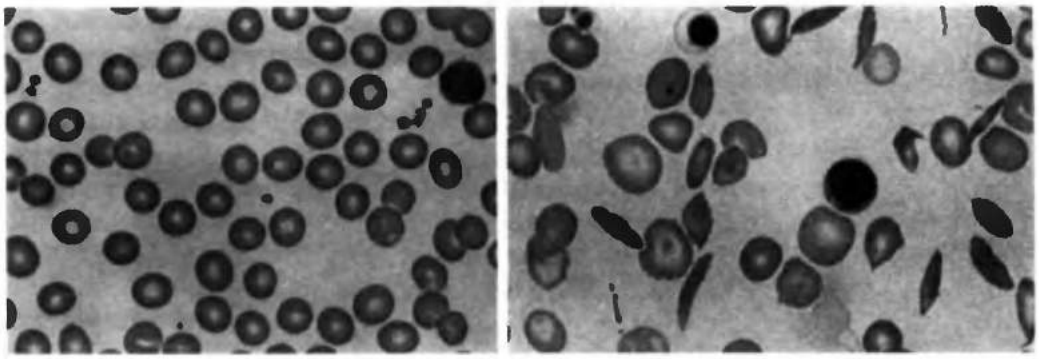


Рис. 4.2. Мазок крови больного серповидно-клеточной анемией (справа) по сравнению с нормой (слева). Патология: серповидные эритроциты, пойкилоцитоз, анизоцитоз, склеенные эритроциты.Пояснения в тексте.

ниженная растворимость, повышенная полимеризация). Такой Hb уже не может выполнять кислородакцепторную функцию и кристаллизуется при недостатке кислорода, а эритроциты приобретают серповидную форму (отсюда и название болезни), склеиваются, тромбируют капилляры и т.д. (рис. 4.2).

Третий вариант патологического эффекта мутантного аллеля — **отсутствие выработки первичного продукта**. Этот вариант, очевидно, встречается наиболее часто. Естественно, что в этих случаях нарушается тот или другой процесс из всего комплекса нормального биохимического гомеостаза. Это выражается в накоплении токсичных продуктов-предшественников (схема 4.1). На схеме

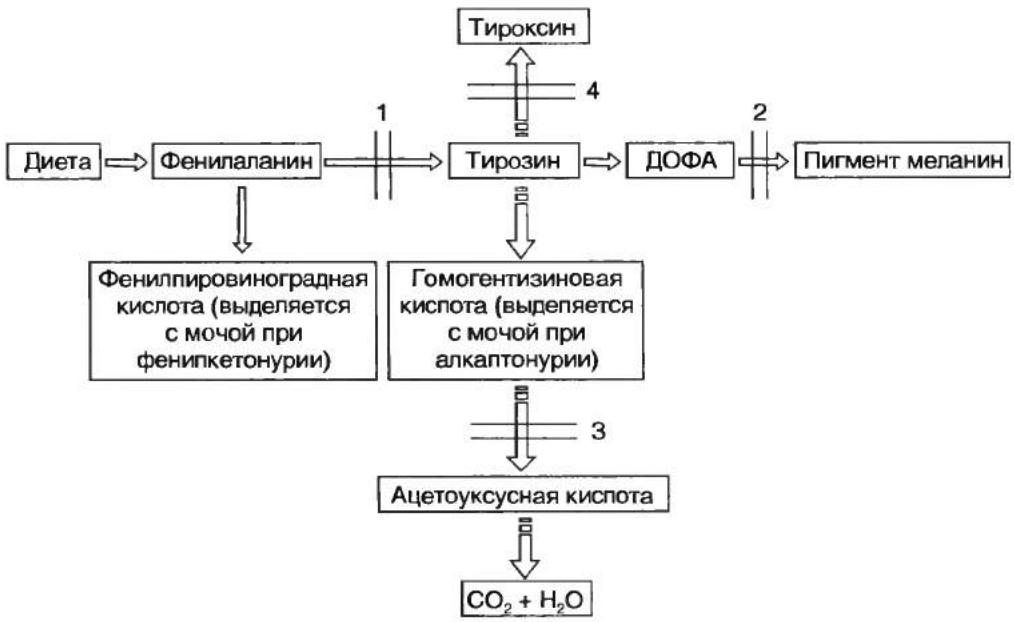


Схема 4.1. Биохимические «блоки» при наследственных нарушениях обмена аминокислот: 1) фенилкетонурии; 2) альбинизме; 3) алкаптонурии; 4) врождённой недостаточности тироксина (дисгормоногенезе).

представлены последствия наследственных нарушений аминокислот фенилаланина и тирозина. При фенилкетонурии в крови накапливаются фенилаланин и продукты его патологического метаболизма (1), поскольку он из-за отсутствия фенилаланингидроксилазы не превращается в тирозин. Нарушение обмена тирозина приводит к патологии образования меланина (2) или тироксина (4). Недостаточность синтеза оксидазы гомогентизиновой кислоты (сущность мутации в этом гене) ведёт к накоплению гомогентизиновой кислоты в крови (3), которая из-за высокой концентрации откладывается в хрящах, кла-



Рис. 4.3. Синдром Крузона. Мать и сын.

панах сердца. Это в конечном счёте с возрастом приводит к артритам и порокам сердца. Могут использоваться другие (обходные) пути обмена, часто также с патологическим исходом. В результате отсутствия первичного продукта гена может задерживаться какой-либо важный процесс, постоянно осуществляющийся в организме. Так, мутации генов, детерминирующих синтез ферментов репарации ДНК, приводят к невозможности восстановления постоянно возникающих нарушений в структуре ДНК, что обусловливает развитие злокачественных новообразований (пигментная ксеродерма, атаксия-телеангиэктазия).



Рис. 4.4. Синдром Меккеля (энцефалоцеле).

Известен и четвёртый вариант первичного патологического эффекта мутантного аллеля — выработка уменьшенного количества нормального первичного продукта (β-талассемия, акаталазия). Патогенез таких заболеваний отличается большой вариабельностью, поскольку наряду с нормальным путём обмена веществ будут протекать и патологические процессы.

Выше были описаны общие закономерности патогенеза генных болезней на молекулярном уровне на примерах нарушения обмена веществ. Тот же самый принцип патогенеза (мутантный аллель → патологический первичный продукт) действует и для генов морфогенетического контроля, мутации в которых приводят к врождённым порокам развития (полидактилия, синдромы Холт—Орама, Крузона (рис. 4.3), Нунан, Лоренса—Муна, Меккеля (рис. 4.4), Робертса, Эллиса—ван Кревельда, Гольтца. Начальное звено врождённого порока развития связано с нарушением дифференцировки клеток. Запрограммированные в геноме дифференцировка клеток, а затем и органогенез осуществляются путём смены процессов активации и выключения определённых генов в строго ограниченных временны́х (по отношению к онтогенезу) промежутках. Если первичный продукт морфогенетического гена аномальный, то необходимая для дальнейшего правильного развития органа дифференцировка клеток не последует. Естественно, что морфогенетических генов много, действуют они в разные периоды онтогенеза. Соответственно мутации в них будут приводить к специфическим врождённым порокам развития.

Клеточный уровень патогенеза генных болезней

Патогенез генных болезней не заканчивается на молекулярном уровне даже в первичных звеньях. Для многих болезней главное звено патогенеза — клетка. При этом речь идёт не только о биологической аксиоме, что во всех генетических процессах клетка — дискретная самостоятельно регулируемая еди-

ница и в ней осуществляются все процессы реализации генетической информации (транскрипция, трансляция, синтез белка). Клеточный уровень патогенеза генных болезней означает, что в определённых типах клеток разыгрываются основные патологические процессы, характерные для конкретной нозологической формы. Клетка как бы не выпускает из себя патологические явления, а принимает на себя удар первичного патологического эффекта гена. Точкой приложения первичного действия мутантного гена являются отдельные структуры клетки, разные при различных болезнях (лизосомы, пероксисомы, мембраны, митохондрии).

Патогенетические процессы на клеточном уровне развёртываются при болезнях накопления (или лизосомных) в связи с **нарушением активности лизосомных ферментов.** Так, накопление в клетках, а затем и в основном межклеточном веществе гликозаминогликанов (мукополисахаридов) приводит к развитию тяжёлых заболеваний — мукополисахаридозов. Причина избыточного содержания полимеров — гликозаминогликанов — отсутствие их деградации в лизосомах. Нарушение деградации гликозаминогликанов связано с дефектами в группе специфических ферментов, катализирующих весь цикл деградации.

Другим примером болезней накопления могут служить гликогенозы. В клетках печени и мышц накапливаются полимеры гликогена, которые не подвергаются деградации даже тогда, когда организму необходима глюкоза в крови. Принципиально патогенез гликогенозов такой же, как и мукополисахаридозов. В клетках печени и мышц отсутствует определённый фермент (их уже известно много), который участвует в цикле расщепления гликогена до глюкозы.

Другие внутриклеточные структуры — пероксисомы — также могут являться точкой приложения первичного действия мутантного гена. В этих случаях развиваются так называемые **пероксисомные болезни**. Описано уже 18 нозологических форм. Основное патологическое звено при всех пероксисомных болезнях локализовано в пероксисомах в виде биохимических нарушений, обусловленных генными мутациями. Биохимическая сущность многих пероксисомных болезней уже раскрыта на уровне мутантных ферментов. Клинически болезни проявляются в виде множественных врождённых пороков развития, в целом сходных при разных нозологических формах (множественные черепно-лицевые дизморфии, катаракта, кожные складки на шее, почечные кисты и др.). Пероксисомные болезни являются примером наследственных болезней обмена, при которых множественные пороки развития объясняются молекулярным дефектом.

Различают три группы пероксисомных болезней: 1) генерализованные с изменённым числом пероксисом (пример — цереброгепаторенальный синдром, или синдром Целлвегера); 2) с неизменённым числом пероксисом и нарушением нескольких биохимических функций (пример — Целлвегер-подобный синдром); 3) с неизменённым числом пероксисом и нарушением единственной биохимической функции (пример — болезнь Рефсума).

Мембраны как структуры клеток также могут быть ключевыми элементами патогенеза генных болезней. Так, отсутствие специфических белковых молекул-рецепторов на клеточной поверхности, связывающих липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), приводит к семейной гиперхолестеринемии.

Синдром полной нечувствительности к андрогенам (синоним: синдром тестикулярной феминизации) вызывается мутациями в Х-сцепленном гене, который кодирует синтез внутриклеточного рецептора андрогенов. Отсутствие чувствительности клеток к андрогенам приводит к развитию женского фенотипа при хромосомном наборе XY. У таких больных, несмотря на женский тип наружных половых органов, имеются семенники в брюшной полости и нормальный уровень андрогенов в крови.

Клиника витамин D-резистентного рахита (аутосомно-доминантное заболевание) обусловлена дефектом рецепторов 1,25-дигидроксихолекальциферола.

При муковисцидозе нарушается регуляция транспорта хлоридов через мембраны эпителиальных клеток. Такая регуляция в норме осуществляется белком—продуктом гена, названным кистофиброзным трансмембранным регулятором. Одни мутации в гене *КФТР* ведут к снижению синтеза данного белка из-за незавершенности процессинга РНК, другие — к качественным изменениям мембранных Cl^--каналов. Одна первичная биохимическая аномалия (нарушение транспорта хлоридов) обусловливает возникновение мультиорганного патологического процесса (прогрессирующее поражение дыхательных путей, хронические синуситы, недостаточность экзокринной секреторной функции поджелудочной железы, стерильность у мужчин).

Клеточный уровень патогенеза генных болезней может проявляться не только в конкретных органеллах, но и в виде **нарушения скоординированности функций клетки**. Так, мутации, затрагивающие области онкогенов, ведут к снятию контроля размножения клеток (репрессия антионкогенов) и соответственно к злокачественному росту (наследственные формы рака толстой кишки, ретинобластома).

Клетка может быть главным звеном при реализации патогенеза на молекулярном уровне. Так, прекращение синтеза мышечного белка дистрофина при мутациях в соответствующем гене приводит к постепенной деградации мышечных клеток. Это спусковой крючок патогенеза тяжёлой наследственной болезни — миопатии Дюшенна.

Органный уровень патогенеза

Органный уровень патогенеза наследственных болезней, безусловно, «производный» от молекулярного и клеточного. При разных болезнях мишенью патологического процесса служат различные органы, иногда в результате первичных процессов, иногда — вторичных. Например, отложение меди в печени и экстрапирамидной системе мозга при гепатолентикулярной дегенерации (болезнь Вильсона—Коновалова) — первичный процесс, а гемосидероз паренхиматозных органов при первичном гемохроматозе или талассемии развивается вторично вследствие усиленного распада эритроцитов. При алкаптонурии отложение гомогентизиновой кислоты в хрящах суставных поверхностей и клапанах сердца — вторичный процесс, обусловленный высокой концентрацией гомогентизиновой кислоты в крови (она не превращается в малеилацетоуксусную кислоту в результате мутационно обусловленного отсутствия оксидазы гомогентизиновой кислоты). Это ведёт (примерно к 40 годам) к медленному развитию пороков сердца и тугоподвижности суставов.

Организменный уровень

В организме в целом взаимосвязь патогенетических процессов проявляется сочетанно на молекулярном, клеточном и органном уровнях. Патологический процесс, запущенный первичным эффектом мутантного аллеля, приобретает целостность с закономерными межиндивидуальными вариациями. Тяжесть и скорость развития болезни при прочих равных условиях (пол ребёнка, одинаковый характер мутации) зависят от генотипа организма (соматический мозаицизм, гены-модификаторы) и условий среды.

Патогенез любой наследственной болезни у разных индивидов, хотя и сходен по первичным механизмам и этапам, формируется строго индивидуально.

ГЛАВНЫЕ ЧЕРТЫ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ

Общие характеристики клинической картины обусловлены генетической природой болезней этой группы, т.е. принципами экспрессии, репрессии и взаимодействия генов. В то же время очевидно, что в полном объёме все общие черты клинической картины при одном заболевании наблюдать трудно. Знание общих черт генных болезней поможет врачу заподозрить наследственную болезнь даже в спорадическом случае.

Ниже приведены 3 главные характеристики генных болезней и их биологические основы: особенности клинической картины, клинический полиморфизм, генетическая гетерогенность.

Особенности клинической картины

К таким особенностям относятся многообразие проявлений, варьирующий возраст начала болезни, прогредиентность клинической картины и хроническое течение, тяжесть течения, обусловливающая инвалидность с детства и сокращённую продолжительность жизни.

Симптоматика каждой генной болезни очень многообразна. Как правило, патологическим процессом затрагивается не одна система или орган, а несколько органов уже на первичных этапах формирования болезни. Это касается болезней, проявляющихся в нарушении процессов эмбрионального развития (врождённые пороки развития), наследственных болезней обмена веществ и комбинированных болезней. Биологической основой **многообразных проявлений генных болезней** служит генный контроль первичных механизмов обмена или морфогенетических процессов.

Для некоторых групп болезней вовлечение в патологический процесс многих органов и тканей обусловлено тем, что первичный дефект локализован в клеточных или 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 соеди-

нительной ткани. Так, при синдроме Марфана в патологический процесс вовлечены мышечно-скелетная система, глаза, сердечно-сосудистая система, наружные покровы, лёгкие, ЦНС, при синдроме Элерса–Данло — кожа, суставы, глаза, сердце, сосуды, грудная клетка, мозг, зубы.

Наряду с понятными механизмами возникновения многообразия проявлений генных болезней имеются примеры необычайно широкого клинического проявления болезни с пока неизвестными механизмами. Нейрофиброматоз 1-го типа проявляется пигментными пятнами, кожными, подкожными и плексиформными нейрофибромами, костными изменениями, опухолями нервных стволов и головного мозга, снижением способности к обучению. Эти многообразные проявления пока не удаётся связать в единый патогенетический комплекс, несмотря на то что уже известны структура гена и его первичный продукт. Не исключается, что в этом и других подобных случаях речь идёт о первичной плейотропии, т.е. множественных эффектах действия гена в разных органах.

Другая черта клинической картины генных болезней, помимо многообразия проявлений, — **варьирующий возраст начала** болезней. Для этой группы в целом возраст начала практически не лимитирован: от ранних стадий эмбрионального развития (врождённые пороки развития) до пожилого возраста (хорея Гентингтона, болезнь Альцгеймера). Обобщённые данные о сроках клинической манифестации генных болезней представлены в табл. 4.1. Как видно из табл. 4.1, 25% всех генных болезней развивается внутриутробно, т.е. как врождённая патология. За первые 3 года жизни проявляется ещё почти 50% генных болезней (в сумме с внутриутробным формированием 70% всех болезней).

Варьирующий возраст дебюта отмечается при многих генных заболеваниях. Например, хорея Гентингтона (аутосомно-доминантное заболевание) может начинаться в любом возрасте от детского (описаны случаи начала заболевания в 6-летнем возрасте) и до 60-летнего; средний возраст начала заболевания составляет 38 лет. Клиническая картина миотонической дистрофии (аутосомно-доминантное заболевание) может возникать внутриутробно (врождённая форма), в юношеском возрасте (ювенильная), у взрослых (классическая) или развиваться в виде мягкой формы с поздним началом.

Возраст начала заболевания варьирует и при рецессивных болезнях. Муковисцидоз может развиваться внутриутробно (мекониевый илеус), в грудном возрасте, а у некоторых — после 3–7 лет.

Биологическая основа варьирующего возраста начала в целом для группы генных болезней заключается в строго временны́х закономерностях онтогенетической регуляции экспрессии генов. Функционирование каждого гена в норме начинается и заканчивается в строго определённое в отношении онтогенеза

Таблица 4.1. Клиническая манифестация моногенных болезней в онтогенезе

Возраст больных	Доля больных с клинической манифестацией, %
Новорождённые	25
3 года	70
Конец пубертатного периода	90

время и в строго определённых клетках. Это правило относится и к мутантному гену.

Причинами разного возраста начала одной и той же болезни могут быть индивидуальные характеристики генома больного. Действие других генов на проявление эффекта мутантного гена (взаимодействие генов) может менять время развития болезни. Какие-то комбинации генов будут способствовать более раннему проявлению действия патологических генов, какие-то — тормозить его. Небезразличны для времени проявления патологических генов и условия среды в онтогенезе индивида, особенно во внутриутробном периоде. Сказанное выше — это больше гипотетические предположения о возможных причинах варьирования возраста начала конкретной генной болезни. Вместе с тем молекулярно-биологические исследования уже позволяют конкретизировать биологические основы разного возраста клинических проявлений отдельных форм генных болезней. Так, установлено, что сроки развития хореи Гентингтона могут быть связаны с импринтингом соответствующего гена у отца (унаследовавшие ген от отцов заболевают раньше), а при миотонической дистрофии — с числом тринуклеотидных повторов, определяемых в мейозе у женщин (чем больше повторов, тем раньше развивается болезнь и тем тяжелее она протекает).

Для генных болезней характерны **прогредиентность клинической картины**, а также хроническое затяжное течение болезни с рецидивами.

При многих болезнях клиническая картина и тяжесть течения «усиливаются» по мере развития патологического процесса. Приведём несколько примеров.

Нейрофиброматоз 1-го типа начинается с возникновения безобидных пигментных пятен цвета «кофе с молоком», веснушек в подмышечных и паховых областях, далее появляются единичные нейрофибромы, затем опухоли или костные изменения и т.д. При фенилкетонурии прогрессируют умственная отсталость, гипомеланоз кожи и волос. Нарушение свёртываемости крови при гемофилии с возрастом не ослабевает, а усиливается. При ганглиозидозе G_{M2} с 6-месячного возраста начинает развиваться демиелинизация нервных волокон, она продолжается вплоть до летального исхода в возрасте 2–4 лет. Затяжное или хроническое течение характерно для многих генных болезней (муковисцидоз, болезнь Рандю–Ослера–Уэбера, гепатолентикулярная дегенерация и др.).

Как видно из приведённых примеров, прогредиентность клинической картины и хронический характер течения наблюдаются при генных болезнях с разными типами наследования. Первичная биологическая основа этой характеристики — непрерывность функционирования патологического гена (либо отсутствие его продукта). К этому присоединяются вторичные процессы (воспаление, дистрофии, нарушенный обмен веществ, гиперплазии и т.д.), которые усиливают первично запущенный патологический процесс.

Естественно, что прогредиентность присуща не всем болезням. При развитии некоторых болезней достигается конечный фенотип к определённому возрасту. Например, ахондроплазия полностью формируется по мере роста костей (нарушен хондрогенез) пропорционально возрасту. Темп развития болезни как бы запрограммирован без прогредиентности.

Ещё одна характерная черта большинства генных болезней — **тяжесть их течения**, что приводит к инвалидизации в детском возрасте и сокращению про-

должительности жизни. Тяжесть течения болезни не всегда связана с врождённым характером заболевания. Такие тяжёлые формы, как хорея Гентингтона, гепатолентикулярная дегенерация, миотоническая дистрофия, первичная кардиомиопатия, развиваются у взрослых. Чем более ключевое место занимает моногенно детерминируемый процесс в обеспечении жизнедеятельности, тем тяжелее в клиническом плане проявляется мутация в соответствующем локусе.

Клинический полиморфизм и его причины

Суть одной из основных и наиболее старых аксиом клинической медицины сводится к тому, что болезнь любой этиологии (инфекционной, травматической, алиментарной, гормональной и др.) проявляется неодинаково у разных индивидов, поэтому было сформулировано правило: лечить не болезнь, а больного. В ряде случаев клиническая картина одного и того же заболевания варьирует от стёртых форм до тяжелейших клинических проявлений. Формирование клинической картины связывают с особенностями действия этиологических факторов (например, вирулентность микроорганизмов), исходного состояния организма (иммунный статус, обмен веществ), сопутствующих условий (стресс, температурный фактор). Кроме того, признается роль врождённых особенностей в патогенезе и клинической картине болезней.

Относительно генных болезней, казалось бы, можно ожидать более или менее унифицированное проявление клинической картины какой-либо нозологической формы, поскольку этиологический фактор для всех больных с этой формой одинаков (мутация в соответствующем гене), весь патогенез развёртывается на фоне жёстко детерминированного контроля генной активности. Такой вывод подсказывал общегенетический взгляд на моногенно детерминируемые события. Однако клиническая практика показала другое: симптоматика наследственных болезней широко варьирует. При накоплении наблюдений одних и тех же нозологических форм оказалось, что клинический полиморфизм генных болезней выражен не меньше, чем ненаследственных болезней.

При многих заболеваниях, достаточно хорошо изученных на клиническом, генетическом и молекулярном уровнях, нет строгой корреляции между генотипом и фенотипом. Неясно, почему заболевания, вызванные строго доказанными одними и теми же мутациями на молекулярном уровне, имеют разные клинические проявления, иногда даже у идентичных близнецов. Нужны дальнейшие исследования с анализом генных сетей, активности факторов транскрипции, транспортных белков и других модификаторов экспрессии генов.

Клинический полиморфизм генных болезней проявляется в разных сроках начала заболевания, полноте и тяжести симптоматики (глубина патологического процесса), продолжительности болезни, инвалидности, толерантности к терапии, сокращении продолжительности жизни. Вместе с тем следует подчеркнуть, что для генных болезней не бывает плавных переходов от нормы к патологии. Даже самая лёгкая форма болезни отличается от нормы минимальными диагностическими критериями. Речь идёт о генетическом правиле: нормальный генотип детерминирует нормальный фенотип, а мутантный генотип детерминирует мутантный фенотип (болезнь).

Впервые явление клинического полиморфизма наследственных болезней начал глубоко анализировать ещё в 20–30-х годах выдающийся генетик и невропатолог С.Н. Давиденков. На примере изучения наследственных болезней нервной системы он показал роль окружающей среды, характера мутации и генотипа в целом (генотипическая среда для мутировавшего гена) в причинах клинического полиморфизма. Учёный открыл явление генетической гетерогенности (*см.* ниже), маскирующееся под клинический полиморфизм. Речь идёт о генокопиях болезней, которые к истинным причинам клинического полиморфизма отношения не имеют. Изучение причин клинического полиморфизма позволило С.Н. Давиденкову разрабатывать методы лечения болезни и профилактики осложнений, открывать новые нозологические формы.

К настоящему времени накопился огромный фактический материал по феноменологии клинического полиморфизма отдельных форм и факторам, его определяющим. В первую очередь следует рассматривать значение характера мутации в конкретном локусе для проявления болезни или формирования фенотипа (мутантного). Первично возникшие и унаследованные от предыдущих поколений мутации имеют достаточно сходное фенотипическое проявление, т.е. длительность унаследования мутации не отражается на клиническом полиморфизме генных болезней. Как подчёркивалось выше, десятки и даже сотни разных мутаций (и даже разных типов) в одном и том же локусе ведут к одной и той же болезни. В большинстве случаев характер мутации не определяет клиническую картину болезни. Определяет её первичный эффект гена (нет продукта или мало продукта). Такие формы болезней, при которых мутации вызывают неполный блок выработки первичного продукта, уже известны. Расшифровка корреляций между гено- и фенотипом стала возможной благодаря молекулярно-биологическим исследованиям структуры генов, мутаций и их первичных продуктов.

Мутации в одном и том же локусе, ответственные за синтез дистрофина, приводят к двум клиническим формам: миопатии Дюшенна (тяжёлая) и миопатии Беккера (лёгкая). Установлено, что миопатия Дюшенна развивается при полной блокаде, а Беккера — при частичной блокаде синтеза РНК для дистрофина (при миопатии Беккера делеции гена по размеру меньше).

Сплайсинговые мутации, как правило, не полностью блокируют образование матричной РНК, и поэтому соответствующие формы болезни бывают «мягкими» по клинической картине и течению.

Чёткая корреляция между генотипом (характером мутации) и фенотипом (клиническая картина болезни) отмечена пока лишь при одном виде мутаций — амплификации тринуклеотидных повторов в гене. Основные болезни этой группы и их мутационные характеристики представлены в табл. 4.2.

Следует отметить, что чем больше повторов в мутантном аллеле, тем тяжелее протекает болезнь. Особенно чётко это проявляется при умственной отсталости с ломкой Х-хромосомой и миотонической дистрофии. Поскольку экспансия повторов формируется в мейозе у одного из родителей (разных при различных болезнях), это обусловливает явление **антиципации** — более тяжёлое течение наследственной болезни в последующих поколениях. До открытия этого типа мутаций (экспансии триплетов) и молекулярно-генетического прослеживания числа повторов в поколениях явление антиципации рассмат-

Таблица 4.2. Заболевания человека, обусловленные амплификацией тринуклеотидных повторов

Патология	Локализация гена	Тринуклеотидный повтор	Число повторов	
			норма	болезнь
Синдром ломкой Х-хромосомы (FRAXA)	Xq27.3	CGG/CCG*	5–50; 50–200**	>200
Синдром ломкой Х-хромосомы (FRAXE)	Xq27.3	GCC/GGC	6–25; 116–133**	>200
Синдром ломкой Х-хромосомы (FRAXF)	Xq28	GCC/GGC	12–26	>900
Спинобульбарная мышечная атрофия	Xq11-12	CAG/CTG	17–26	40–52
Миотоническая дистрофия	19q13.3	CTG/CAG	5–27	50–1600
Хорея Гентингтона	4p16.3	CAG/CTG	11–34	>42
Спиномозжечковая атаксия 1-го типа	6p21.3	CAG/CTG	25–36	43–81
Болезнь Мачадо-Джозефа	14q32.1	CAG/CTG	13–36	68–79
Атаксия Фридрайха	9p13	GAA/TTC	7–22	291–900

* Кодирующая/некодирующая последовательность ДНК.

** Состояние премутации.

ривалось как артефакт наблюдений. Теперь стало ясно, что феномен антиципации существует, и для него уже обнаружена биологическая основа, но только для небольшой группы болезней.

Клиническая картина болезни может зависеть от дозы генов (числа аллелей). Так, гомозиготность (2 аллеля) по аутосомно-доминантным болезням определяет более тяжёлую клиническую картину, а иногда даже и внутриутробную гибель плода (ахондроплазия, синдром Элерса–Данло 1-го типа). Аутосомно-рецессивные болезни проявляются в полной мере при условии гомозиготного состояния (2 аллеля) по мутантному аллелю. Однако некоторые признаки заболевания могут проявляться и у гетерозигот (1 аллель, лёгкая форма), они усиливаются до клинической картины болезни при действии провоцирующих факторов. Например, симптомы кислородной недостаточности (при подъёмах на большую высоту) проявляются у гетерозигот по серповидно-клеточной болезни; беременность у гетерозигот по β-талассемии приводит к развитию анемии.

Генетические причины клинического полиморфизма могут быть обусловлены не только патологическим геном, но и генотипом в целом, т.е. 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. В правильности этого положения не приходится сомневаться, хотя реально гены-модификаторы ещё только начинают идентифицировать. Сравнение спектра выраженности клинической картины у индивидов одной семьи и разных семей показывает, что межсемейные различия больше, чем внутрисемейные, но последние тоже существуют.

Одним из факторов вариабельности фенотипа или разной экспрессивности может быть соматический мозаицизм.

На клиническом уровне **явление индивидуальной модификации действия патологического гена** было изучено С.Н. Давиденковым на примерах наследственных болезней нервной системы. Как объяснить, что многие «мелкие», независимо от основного патологического гена наследуемые признаки усиливают проявление клинической картины болезни? Это явный признак взаимодействия генов. С.Н. Давиденков (1947) высказал гипотезу «условного тропизма патологических нервных задатков»: «Помимо своего прямого влияния на развитие нервной системы, патологический задаток обладает ещё способностью усиливать эффект от других наследственных факторов, обладающих сходно направленным тропизмом».

В развитии генной болезни, как и любого наследственного признака человека, имеет значение не только генотип, но и внешняя среда. Выше была рассмотрена роль таких генетических факторов, как характер мутаций патологического аллеля и генотипическая среда (взаимодействия генов), в формировании клинического полиморфизма. В то же время не вызывает сомнений влияние окружающей среды в широком смысле слова на развитие болезни. Этому положению есть много доказательств из клинической практики и специальных исследований. Приведём несколько примеров.

Симптоматика фенилкетонурии у ребёнка более тяжёлая, если во время его внутриутробного развития в рационе матери было много продуктов, богатых фенилаланином. Обострение наследственных миодистрофий наблюдается после стрессов, охлаждений, переутомления. Клиническая картина гемофилии у ребёнка усиливается с увеличением у него кровоизлияний от падений и травм. У женщин, больных нейрофиброматозом 1-го типа, резко усиливается рост нейрофибром при беременности.

Генетическая гетерогенность

Понятие генетической гетерогенности означает, что клиническая форма генной болезни может быть обусловлена мутациями в разных локусах или разными мутациями в одном локусе (множественные аллели). Фактически в этих случаях речь идёт о разных нозологических формах, с этиологической точки зрения объединённых в одну форму в связи с клиническим сходством фенотипа.

Генетическую гетерогенность наследственных болезней впервые подметил (и ввёл этот термин) С.Н. Давиденков в 30-х годах. Некоторые высказывания о генетической гетерогенности болезней были сделаны рядом авторов в 50-х годах. В 60-х годах В. МакКьюсик сформулировал принцип изучения болезней с точки зрения их генетической гетерогенности. Этот принцип оказался чрезвычайно полезным для изучения нозологии генных болезней и их фенотипических различий.

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. С молекулярно-генетической и биохимико-генетической точек зрения вполне объясним тот факт, что различные патологические гены могут иметь примерно оди-

наковый фенотип при клинической оценке. Конечный эффект поломки какого-либо процесса на клиническом уровне может быть обусловлен наследственным нарушением синтеза разных белков или разных вариантов одного и того же белка.

Выяснение степени генетической гетерогенности при любой наследственной болезни проходит через все этапы её изучения: описание проявлений на клиническом уровне, изучение типа наследования и локализации гена, выяснение первичного биохимического дефекта, установление молекулярной сущности мутации на уровне ДНК. Генетическая гетерогенность, обусловленная мутациями в разных локусах — межлокусная гетерогенность, — демонстративно видна на примере синдрома Элерса–Данло (11 форм), нейрофиброматоза (по меньшей мере 6 форм), гликогенозов (более 10 форм), витамин D-резистентного рахита и т.д. Гетерогенность в упомянутых формах прослеживается даже при применении клинико-генеалогического метода. В этих группах имеются и аутосомно-доминантные, и аутосомно-рецессивные, и сцепленные с Х-хромосомой варианты болезней, т.е. речь идёт о мутациях в локусах, расположенных в разных хромосомах.

Источником генетической гетерогенности в том же локусе — **внутрилокусная гетерогенность** — могут быть множественный аллелизм и генетические компаунды. Разные мутантные аллели могут проявляться фенотипически неодинаково (например, разные β-талассемии, некоторые мукополисахаридозы).

Генетические компаунды, иногда неправильно называемые двойными гетерозиготами, — это сочетание двух разных патологических аллелей одного локуса у индивида. Фенотипы генетических компаундов отличаются от гомозиготных форм по обоим унаследованным аллелям (например, фенотип при гемоглобинопатии HbSC отличается от фенотипов обеих мутантных гомозигот — HbSS и HbCC).

Для некоторых групп болезней генетическая гетерогенность проявляется и на межлокусном, и на внутрилокусном уровне (мукополисахаридозы, гликогенозы).

Расшифровка гетерогенности генных болезней интенсивно продолжается одновременно в двух направлениях — клиническом и генетическом. Общая задача сводится к выявлению корреляции между генотипом и фенотипом.

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.

С помощью классических клинических методов открыто несколько форм нервно-мышечных дистрофий, наследственных форм карликовости. Клинико-биохимическими методами подразделены наследственные несфероцитарные анемии, гемоглобинопатии, гликогенозы. Иммунологическими методами дифференцированы первичные иммунодефицитные состояния. В клинико-физиологических исследованиях описана гетерогенность гемофилии, цветовой слепоты.

Все перечисленные методы с некоторыми усовершенствованиями в параклиническом плане и сейчас применяются для расшифровки природы наследственных болезней.

Анализ фенотипа не должен ограничиваться организменным уровнем. Перспективное направление — изучение клеточного уровня, т.е. исследование клеток в культуре ткани (клеточная гибридизация, метаболическое кооперирование, физиологическая комплементация). Генетическая гетерогенность нескольких групп болезней была открыта с помощью методов культуры клеток (мукополисахаридозы, болезни репарации ДНК).

Генетические методы включают в себя весь арсенал генетического анализа болезни — от применения клинико-генеалогического метода до секвенирования гена. Накопление родословных по какому-либо заболеванию и их генетический анализ позволяют подразделять ранее описываемую одну болезнь на реально существующие формы, если в этой группе встречаются мутации с доминантным и рецессивным типом наследования. Именно так были подразделены синдром Марфана (доминантное наследование) и гомоцистинурия (рецессивное наследование), имеющие сходную клиническую картину (высокий рост, подвывих хрусталика, деформация грудной клетки). Разные типы наследования обнаружены во многих гетерогенных группах болезней (синдром Элерса–Данло, мукополисахаридозы, витамин D-резистентный рахит, амиотрофия Шарко–Мари).

Изучение аллелизма рецессивных мутаций дало возможность установить гетерогенность наследственной глухоты (у глухонемых родителей рождаются нормальные дети). Возможности этого подхода в настоящее время уже ограничены.

Наиболее полную информацию о гетерогенности клинической формы болезни даёт применение современных методов анализа генов человека. Отнесение гена к одной или разным группам сцепления, локализация гена, его структура, сущность мутаций — всё это позволяет однозначно идентифицировать нозологические формы.

Концепция генетической гетерогенности генных болезней открывает много возможностей в понимании сущности отдельных форм и причин их клинического полиморфизма, что крайне важно для практической медицины (правильная диагностика, выбор методов лечения, медико-генетическое консультирование). Если врач не принимает во внимание генетическую гетерогенность наследственных болезней, то это приводит к неправильным или неоправданным советам и прогнозам.

КЛИНИКА И ГЕНЕТИКА НЕКОТОРЫХ ГЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

Нейрофиброматоз (болезнь Реклингхаузена)

Это тяжёлая многосистемная болезнь с аутосомно-доминантным типом наследования. Наиболее тяжело поражается нервная система, поэтому болезнь считают неврологической. Термин «нейрофиброматоз» охватывает по меньшей мере две болезни: нейрофиброматоз 1-го типа и нейрофиброматоз 2-го типа, вначале считавшиеся двумя формами заболевания (периферический нейрофиброматоз и центральный нейрофиброматоз). Это яркий пример генетичес-

кой гетерогенности наследственных болезней. Ниже будет описан только нейрофиброматоз 1-го типа.

Симптоматика нейрофиброматоза 1-го типа разнообразна, в патологический процесс вовлекаются несколько систем. Приняты следующие диагностические критерии. Диагноз нейрофиброматоза 1-го типа можно поставить у пациента при наличии у него не менее двух из перечисленных ниже признаков, но при условии, что они не являются симптомами какой-либо другой болезни.

1. Светло-коричневые пигментные пятна (рис. 4.5). У детей число их должно быть не менее 5, а диаметр пятен не менее 5 мм. У взрослых число пятен должно быть не менее 6, а диаметр пятен не менее 15 мм. Для выявления пятен необходимо иметь хорошее освещение. Пигментные пятна появляются в детстве, и число их увеличивается с возрастом.

2. Решающий признак — наличие (по данным анамнеза или клинического обследования) двух нейрофибром любого типа и более или одной плексиформной нейрофибромы (рис. 4.6). Нейрофибромы могут возникать в любом участке тела, захватывая кожные нервы. Часто они располагаются по ходу нервных стволов и иногда захватывают крупные нервы и нервные сплетения (плексиформные нейрофибромы). Иногда у одного больного могут быть тысячи нейрофибром, а масса их может достигать 15 кг и более, если своевременно не сделано их иссечение. У детей таких нейрофибром мало. Их число увеличивается с возрастом, особенно при беременности.

3. Множественные, похожие на веснушки пигментные пятна в подмышечной ямке (рис. 4.7), паховой области, на других участках тела со складками. Они обычно возникают в детстве. Количественно их оценить трудно.

4. Костные изменения (дисплазия крыла клиновидной кости, врождённое ис-



Рис. 4.5. Типичные светло-коричневые пятна у молодого мужчины с нейрофиброматозом 1-го типа.



Рис. 4.6. Многочисленные нейрофибромы разных размеров у мужчины с нейрофиброматозом 1-го типа.



Рис. 4.7. Мелкие пигментные пятна и одно крупное пятно в подмышечной области у женщины с нейрофиброматозом 1-го типа. Видны также нейрофибромы на шее и грудной клетке.



Рис. 4.8. Плексиформная орбитальная нейрофиброма у ребёнка.

кривление или утончение длинных трубчатых костей, ложный сустав). Дисплазия глазницы сочетается с плексиформной нейрофибромой глазницы (рис. 4.8).

5. Глиома зрительного нерва. Эта опухоль характерна для нейрофиброматоза 1-го типа. С помощью компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) обнаруживается утолщение зрительного нерва.

6. Узелки Лиша (два и более) на радужной оболочке. Узелки представляют собой гамартомные новообразования и не влияют на зрение. После наступления полового созревания узелки Лиша наблюдаются практически у всех больных. Для проверки глаза на наличие узелков необходимо пользоваться щелевой лампой.

7. Наличие нейрофиброматоза 1-го типа по приведённым выше критериям у родственника I степени родства (родитель, сибс, потомок). Нейрофиброматоз 1-го типа относится к полностью пенетрантным аутосомно-доминантным болезням, поэтому наличие его у родственника позволяет использовать этот факт как диагностический критерий.

Течение заболевания прогрессирующее, с очень большим спектром клинической картины. Наряду с описанными выше симптомами (они либо врождённые, либо зависят от возраста) у 20–30% детей наблюдаются когнитивные нарушения (трудности в обучении). Наиболее опасными проявлениями являются опухоли, иногда из-за их злокачественности, иногда из-за места расположения (черепные нервы, малый таз, ЖКТ). Неблагоприятное течение нейрофиброматоза 1-го типа отмечается у 30% больных.

Патогенез заболевания неясен, поскольку в одно звено трудно объединить разнообразнейшие проявления: пигментные пятна, костные изменения, когнитивные нарушения и т.д. Осложнения могут возникать в любой системе организма, в состав которой входят ткани, происходящие из эктодермы, мезодермы и нервной трубки. Фенотипические проявления нейрофиброматоза 1-го типа значительно варьируют даже у членов одной семьи.

Больные с нейрофиброматозом 1-го типа встречаются в практике врачей многих специальностей. В первую очередь пациенты обращаются к дерматологам по косметическим соображениям по поводу пигментных пятен и нейрофибром. Наиболее часто больные с нейрофиброматозом 1-го типа являются пациентами невропатологов и нейрохирургов. Вместе с тем определённая часть таких больных лечится у хирургов и ортопедов.

Генетика нейрофиброматоза 1-го типа на генеалогическом уровне была ясна уже в начале XX столетия. В последние годы она выяснена до уровня гена. Локус нейрофиброматоза 1-го типа расположен в коротком плече хромосомы 17q11.2. Величина гена — 350 000 пар нуклеотидов. В нём 59 экзонов. Ген полностью секвенирован. Обнаружено более 100 типов мутаций (транслокации, делеции, вставки, точковые замены), однако корреляция клинической картины с типом мутаций ещё не установлена.

Частота нейрофиброматоза 1-го типа равна примерно 1 на 3500—4000 новорождённых. Она одинакова у лиц обоего пола, всех рас и этнических групп. Аутосомно-доминантный тип наследования не нарушается ни в одной популяции. Доля спорадических случаев составляет 50—70%. Частота мутаций по этому гену высокая: 1 мутация на 10 000 гамет на поколение.

Миотоническая дистрофия

Синонимы: болезнь Штейнерта, дистрофическая миотония. Миотоническая дистрофия — аутосомно-доминантное многосистемное заболевание, характеризующееся сильно вариабельной экспрессией гена (клиническим полиморфизмом) у обоих полов по началу заболевания и тяжести течения. Главные клинические проявления: миотония, мышечная слабость, катаракты, аритмии сердца, облысение со лба, нарушенная толерантность к глюкозе, умственная отсталость. Мышечные судороги особенно выражены на руках, челюстях, языке (в виде фибрилляции). Одновременно отмечается постепенно усиливающаяся мышечная слабость в связи с дегенерацией отёчных мышечных клеток и атрофией волокон. Миотония и мышечная слабость у пациентов сочетаются с нарушением речи и глотания. Начальные признаки миотонической дистрофии варьируют. Миотония вначале выявляется только при специальном тестировании. Мышечные подёргивания и слабость обычно асимметричны. В первую очередь в патологический процесс вовлекаются лицевые и височные мышцы (статус миотонического лица), затем — шейные, плечевые, бедренные мышцы от проксимального направления к дистальному (рис. 4.9 и 4.10).

Наряду с нервно-мышечными симптомами при миотонической дистрофии отмечаются катаракты (очень ранний симптом), гипогонадизм (атрофия семенников), аменорея, дисменорея, кисты яичника, облысение со лба (особен-



Рис. 4.9. Врождённая форма миотонической дистрофии (мышечная гипотония, амимичное лицо, рот треугольной формы — «миотоническое лицо»).



Рис. 4.10. Взрослая пациентка с миотонической дистрофией (птоз, слабость лицевых мышц, атрофия жевательных мышц).

но у мужчин), изменения проводимости сердца с аритмией, абдоминальные симптомы (на почве холелитиаза), прогрессирующая умственная отсталость.

Тяжесть клинических проявлений очень сильно различается даже в пределах одной семьи.

Миотоническая дистрофия характеризуется варьирующим началом заболевания: от пренатального периода до 50–60 лет. Различают 4 формы по возрастному «пику» начала заболевания: врождённая, юношеская, классическая (20–30 лет) и минимальная (50–60 лет). Это объясняется различиями в числе тринуклеотидных повторов в локусе миотонической дистрофии (*см.* ниже).

Смерть при миотонической дистрофии наступает в возрасте 50–60 лет (при классической форме) как следствие пневмонии, сердечных осложнений или других интеркуррентных заболеваний. Частота болезни, по-видимому, не различается в этносах и популяциях, хотя эффект родоначальника описан у канадцев французского происхождения. Обобщённо распространённость миотонической дистрофии можно оценить как 1:7500–1:10 000.

Генетика миотонической дистрофии хорошо изучена на генеалогическом, формально-генетическом и молекулярно-генетическом уровнях. У пациентов всех стран обнаружена одна и та же мутация в гене протеинкиназы мышечной дистрофии (символ гена *DM-PK*), локализованном в хромосоме 19q13.3. Суть мутации — экспансия (увеличение числа) нестабильных CTG повторов в 3'-нетранслируемой области гена. В норме число CTG повторов колеблется от 5 до 30. При миотонической дистрофии этот показатель значительно увеличивается и варьирует от 50 до 2500 и выше. Обнаружена корреляция между тяжестью течения и числом тринуклеотидных повторов. Чем больше повторов, тем раньше начинается заболевание и болезнь протекает тяжелее. Клиническая картина у гомозигот выражена в более тяжёлой форме.

Во многих семьях с миотонической дистрофией в нескольких поколениях отмечается антиципация, т.е. более тяжёлая манифестация болезни и в более

молодом возрасте в каждом последующем поколении. Этот признак описан для миотонической дистрофии давно и рассматривался в 40-х годах как статистический артефакт. Однако сведения о молекулярном дефекте свидетельствуют о возможности увеличения числа триплетов в поколениях.

Описаны семьи более чем с тремя поколениями с миотонической дистрофией: в 1-м поколении — только катаракты, во 2-м поколении — умеренная слабость мышц, в 3-м поколении — врождённая форма.

При миотонической дистрофии выражен импринтинг. У пациентов, рождённых больными матерями, имеется более тяжёлая форма болезни с более ранним началом, чем у пациентов, рождённых от больных отцов. Врождённая форма миотонической дистрофии наблюдается только при рождении детей больными матерями. Механизм импринтинга выяснен: экспансия триплетов происходит в мейозе у женщин, а при сперматогенезе этот процесс отсутствует.

Уменьшение длины мутантного повтора (почти до нормы) у потомков с лёгкой клинической картиной и бессимптомным течением наблюдается при отцовской передаче гена. Одним из объяснений этого может быть селекция против длинных аллелей в мужском гаметогенезе.

В некоторых семьях с миотонической дистрофией обнаружена нормальная длина тринуклеотидного сегмента гена. Это можно объяснить двумя вариантами. Во-первых, точковая мутация в гене миотонинпротеинкиназы может нарушать транскрипцию/трансляцию или стабильность мРНК, т.е. прерывать синтез этого фермента, что и вызывает миотоническую дистрофию. Во-вторых, имеются доказательства локусной генетической гетерогенности миотонической дистрофии. Обнаружен второй локус «классического» дистального фенотипа миотонической дистрофии, картированный на хромосоме 3q.

Семейная гиперхолестеринемия

Эта генетически гетерогенная аутосомно-доминантная болезнь клинически выражается в чрезвычайно высокой гиперхолестеринемии. Следовательно, клинически это единая нозологическая форма. Заболевание связано с наследованием мутантных генов, кодирующих рецептор ЛПНП.

В настоящее время идентифицировано 4 разных класса мутаций рецептора ЛПНП. В результате этих мутаций нарушается: 1) синтез, 2) транспорт, 3) связывание и 4) кластеризация ЛПНП в клетке (рис. 4.11). Мутации 1-го класса делают соответствующие аллели «недействительными», что выражается в полном отсутствии иммунологически обнаруживаемых рецепторов. При наличии мутантных аллелей 2-го класса нарушается транспорт любых синтезируемых рецепторов ЛПНП. Мутантные аллели 3-го класса вызывают образование функционально дефектных рецепторов, неспособных связывать ЛПНП. При наличии мутаций в аллелях 4-го класса формируются рецепторы, во всех отношениях нормальные, кроме того, что они не могут собираться в группы (кластеризоваться) в окаймленных ямках, а это препятствует их «втягиванию» в клетку (интернализации) после связывания ЛПНП.

Таким образом, семейная гиперхолестеринемия — демонстративный пример генетической гетерогенности наследственной патологии. Более того, по

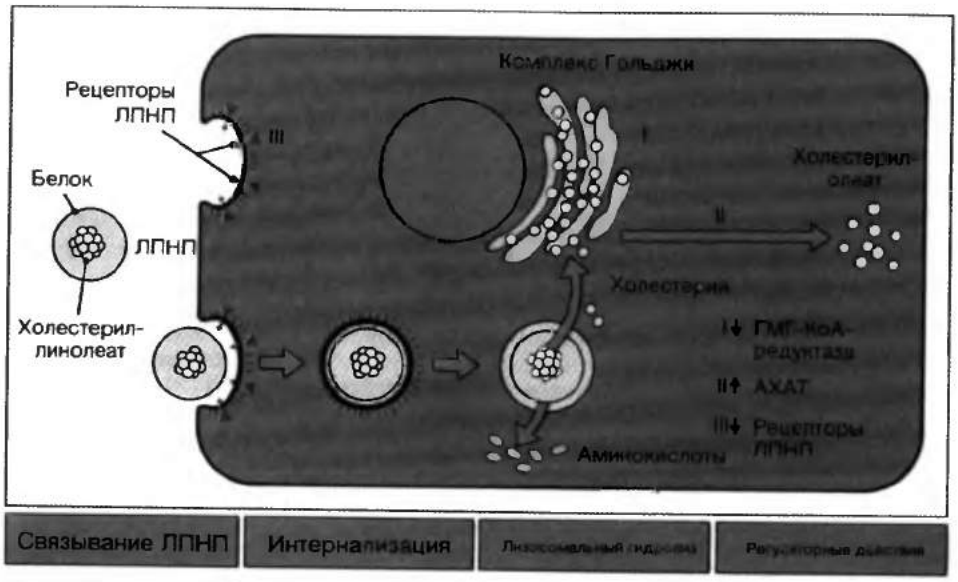


Рис. 4.11. Схема биосинтеза холестерина и типы мутаций, приводящих к гиперхолестеринемии.

каждому классу мутаций, которые фактически являются отдельными нозологическими формами с генетической точки зрения (разная этиология), обнаружены уже десятки мутантных аллелей с патологическим действием.

Клиническая картина полной (гомозиготной) формы семейной гиперхолестеринемии характеризуется необычно высокой гиперхолестеринемией и появлением уже в детском возрасте ксантом на коже, на сухожилиях. Появляется липоидная дуга роговицы. В период полового созревания формируются атеросклеротическое поражение устья аорты, а также стеноз венечных артерий сердца, что проявляется систолическим шумом на аорте и ангиографически определяемым сужением корня аорты и стенозом коронарных артерий. Клинически развивается типичная картина ишемической болезни сердца. До применения современных методов лечения пациенты с семейной гиперхолестеринемией внезапно умирали в возрасте до 30 лет в связи с острой коронарной недостаточностью. Патологоанатомически обнаруживается массивный атеросклероз аортального клапана и восходящей части дуги аорты. В крупных артериях наблюдаются сходные, но менее выраженные изменения.

Тяжесть клинической картины и возраст, в котором развивается болезнь, определяется состоянием рецепторов ЛПНП. По этому биохимическому признаку всех больных можно разделить на 2 группы — рецепторнегативных и рецептордефицитных. Наиболее ранняя форма развития ишемической болезни сердца отмечается у рецепторнегативных гомозигот. В возрасте до 10 лет у 65% из них развивается ишемическая болезнь сердца, 20% больных умирают в возрасте до 25 лет. У рецептордефицитных гомозигот ишемическая болезнь сердца развивается после 10 лет, а к 25 годам умирают 4% больных.

Поражаемость атеросклерозом и ишемической болезнью сердца лиц разного пола при гомозиготной семейной гиперхолестеринемии одинакова.



Рис. 4.12. Липоидная дуга роговицы и ксантелазмы у 47-летнего мужчины с гетерозиготной формой гиперхолестеринемии.



Рис. 4.13. Множественные ксантелазмы на ногах у мужчины с гомозиготной формой семейной гиперхолестеринемии.

Гетерозиготная форма семейной гиперхолестеринемии часто остаётся невыявленной до взрослого состояния, пока не развивается сердечно-сосудистая недостаточность. У таких больных отмечаются гиперхолестеринемия, липоидная дуга на роговице, ксантелазмы или холестериновые отложения в коже (рис. 4.12 и 4.13), ксантомы сухожилий (тыльная поверхность кисти, локтевой сустав, пяточные и коленные сухожилия). К 50 годам у 50% мужчин — гетерозигот по семейной гиперхолестеринемии — развивается ишемическая болезнь сердца (на 20 лет раньше, чем у остальных людей). У женщин — гетерозигот по семейной гиперхолестеринемии — первые признаки ишемической болезни сердца появляются на 9–10 лет раньше, чем у мужчин.

Лечение гомозиготных больных семейной гиперхолестеринемией — необычайно трудная задача. Диета и лекарственные препараты неэффективны. Эффективной мерой может быть плазмаферез с двухнедельным интервалом. Более радикальная мера — пересадка печени.

Лечебная помощь при гетерозиготных формах семейной гиперхолестеринемии — лекарственная терапия, направленная на снижение уровня холестерина, исключение факторов риска ишемической болезни сердца (особенно курения), позже применяют шунтирование.

Распространённость обеих форм семейной гиперхолестеринемии составляет в большинстве популяций 0,2%. В основном наблюдается гетерозиготная форма. Частота мутантных генов по всем 4 классам рецепторов ЛПНП составляет 1:500, а гомозиготная форма встречается с частотой 1:250 000.

Синдром Марфана

Синдром Марфана — наследственная доминантная болезнь соединительной ткани. Клиническая идентификация синдрома была сделана В. Марфаном в 1886 г. Причиной синдрома Марфана являются мутации в гене фибриллина (локализация в хромосоме 15q21). Уже выявлено несколько типов мутаций (в основном миссенс), ведущих к нарушению синтеза фибриллина. Обнаружение связи гена фибриллина с синдромом Марфана даёт возможность проводить молекулярно-генетическую диагностику, включая пренатальную.

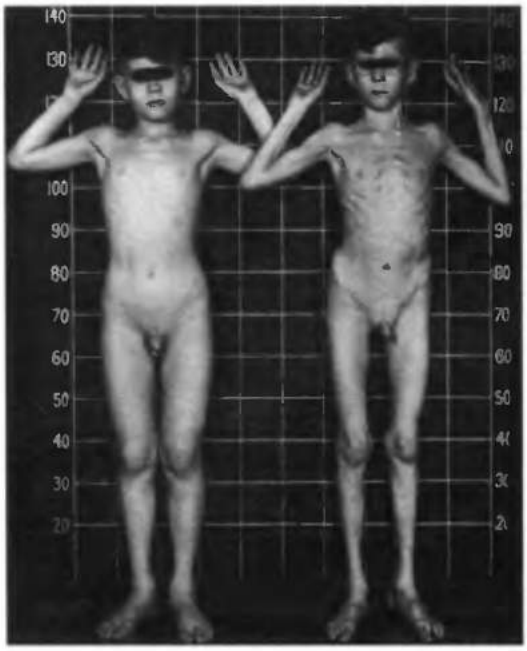


Рис. 4.14. Два брата. Слева нормальный мальчик 10 лет. Справа — 8-летний мальчик с синдромом Марфана [симптомы: подвывих хрусталика (он в очках), высокий рост, отсутствие подкожной жировой клетчатки, сколиоз, деформация грудной клетки].



Рис. 4.15. Кисти и стопы в норме (слева) и при синдроме Марфана (справа).

Симптоматика синдрома Марфана многосистемная и разнообразная. Клинический полиморфизм по степени выраженности симптомов очень выражен: от лёгких форм, трудно отличимых от нормы, до инвалидизирующего течения.

Наиболее специфическими для диагностики синдрома Марфана являются нарушения в скелете, вывих хрусталика, сердечно-сосудистые изменения, эктазия твёрдой мозговой оболочки.

1. Мышечно-скелетная система: арахнодактилия, долихостеномелия, высокий рост, длинные конечности, деформация позвоночника (сколиоз, грудной лордоз, гиперкифоз), деформация передней стенки грудной клетки (вдавленная грудь, «куриная» грудь или оба варианта), ненормальная подвижность суставов (гиперподвижность, врождённые контрактуры или оба варианта), плоская стопа, высокое арковидное нёбо, недоразвитие вертлужной впадины, мышечная гипотония (рис. 4.14–4.16).

2. Глаза: вывих хрусталика, миопия, отслойка сетчатки, большая роговица, увеличенная ось глазного яблока, уплощение роговицы.

3. Сердечно-сосудистая система: аортальная регургитация, аневризма восходящей части аорты, расслоение аорты, митральная регургитация, застойные сердечные нарушения, пролапс митрального клапана, кальцификация митрального отверстия, дизритмия.

4. Наружные покровы: паховые грыжи, атрофические стрии.

5. Лёгочная система: спонтанный пневмоторакс.

6. ЦНС: эктазия твёрдой мозговой оболочки, включая пояснично-крестцовое менингоцеле, аномалии развития.



Рис. 4.16. Диагностические критерии арахнодактилии при синдроме Марфана.

Диагностические критерии для диагностики синдрома Марфана должны строго соблюдаться, поскольку ряд других врождённых дисплазий соединительной ткани (наследственной или ещё не выясненной природы) могут быть приняты за синдром Марфана.

При несомненном наличии болезни у родственника I степени родства диагноз можно поставить, если у пробанда есть проявления болезни в двух системах (органах) и более, из которых одна должна иметь более специфические проявления (вывих хрусталика, расширение аорты, расслоение аорты, эктазия твёрдой мозговой оболочки). При несомненном отсутствии больных родственников I степени родства диагноз синдрома Марфана ставится при условии обнаружения у пробанда нарушений скелета и по меньшей мере вовлечения в патологический процесс двух других систем, включая одну с наиболее специфическими проявлениями (глаза, скелет, сердце).

Частота синдрома Марфана в популяции равна 1:10 000–1:15 000. Популяционных и этнических различий 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, а причины его неясны. Различий в клинической картине случаев, унаследованных от больных родителей, и спорадических случаев нет. С увеличением возраста отца (особенно после 35 лет) повышается вероятность рождения ребёнка с синдромом Марфана.

Синдром Элерса–Данло

Синдром Элерса–Данло — гетерогенная наследственная болезнь соединительной ткани с разными типами наследования. Частичное клиническое описание этого синдрома впервые было сделано ещё в 1657 г. голландским хирургом Д. ван Мекреном с зарисовкой больного. Первая документальная фотография (больной позировал, сильно растянув кожу на груди) была сделана в 1880 г. (рис. 4.17). В России синдром подробно описал А.Н. Черногубов (1891), назвав его генерализованным нарушением соединительной ткани. Однако он



Рис. 4.17. Фотография больного с синдромом Элерса–Данло (тип 3) с выставки (1885).

не продолжил этих наблюдений, а за границей был опубликован только реферат его работы. Позже этот синдром был описан Э. Элерсом (1901) и Х.А. Данло (1908) и назван по имени этих учёных.

Основные клинические характеристики синдрома Элерса–Данло обусловлены врождённой гиперрастяжимостью соединительной ткани в связи с нарушениями синтеза коллагена, обусловленными мутациями в разных генах коллагена. Идентифицировано (клинически, биохимически, молекулярно-генетически) 10 типов синдрома Элерса–Данло, которые с клинико-генетической точки зрения должны считаться самостоятельными нозологическими формами. Симптомы их «перекрываются», поэтому целесообразно познакомиться со всем комплексом признаков, встречающихся при различных типах синдрома Элерса–Данло.

1. Кожа: сверхрастяжимость (щёки, под наружными концами ключиц, локти, колени), бархатистость, хрупкость, кровоточивость, тёмно-коричневые веснушки (более 20), рубцы (множественные, типа папиросной бумаги, келоидные), стрии в области поясницы, просвечивающие вены, расхождение послеоперационных швов (рис. 4.18 и 4.19).

2. Суставы: пассивное разгибание мизинца на 90° и более, приведение большого пальца кисти к предплечью, переразгибание локтевого сустава на 10° и более, переразгибание коленного сустава на 10° и более, свободное касание ладонями пола при несогнутых коленях, переразгибание межфаланговых, запястных, голеностопных и других суставов, привычный вывих суставов, плоскостопие (рис. 4.20 и 4.21).

3. Глаза: птоз, периорбитальная полнота, отслойка сетчатки, остатки эпикантa, разрыв глазного яблока.

4. Уши: сверхрастяжимость.

5. Зубы: частичная адонтия, сверхкомплектные зубы, опалесцирующая эмаль, пародонтоз, множественный кариес.

6. Грудная клетка: сколиоз, кифоз, лордоз, плоская спина, вдавление грудины.

7. Живот: грыжи (пупочная, белой линии, паховая, диафрагмальная), спонтанная перфорация кишечника.

8. Конечности: варикозные вены, подкожные подвижные узелки на голенях.

9. Сердце: пролапс митрального клапана, аритмии, вегетососудистая дистония.



Рис. 4.18. Повышенная растяжимость кожи лица, рубцы на лбу.



Рис. 4.19. Повышенная растяжимость кожи под ключицей.



Рис. 4.20. Переразгибание V пальца.



Рис. 4.21 Переразгибание коленного сустава. Рубцы в области коленных суставов.

10. Внутренние органы: птоз желудка, почек и матки.

11. Мозг: аневризма сосудов мозга, субарахноидальное кровоизлияние.

12. Стремительные роды.

Как видно из перечня симптомов, при синдроме Элерса–Данло имеются нарушения (первичные или вторичные) во всех системах организма. Наиболее важными диагностическими

Таблица 4.3. Сочетание симптомов разных типов синдрома Элерса–Данло с аутосомно-доминантным типом наследования

Тип синдрома	Кожные проявления			Разболтанность суставов	Другие отличительные признаки и осложнения
	гиперэластичность	хрупкость (неэластичность)	склонность к кровоподтёкам		
1-й	+++	+++	++	+++	Сосудистые и кишечные осложнения (редко)
2-й	++	++	+	++	–
3-й	++	+	+	+++	Артриты
4-й	–	+++	+++	+	Разрывы артерий, кишечника, матки; пневмоторакс

признаками являются гиперэластичность кожи; подкожные узелки (сферулы), легче прощупываемые на передней поверхности голени; переразгибание суставов; повышенная ранимость тканей; симптомы геморрагического диатеза; пролапс митрального клапана.

Клиническая картина разных типов синдрома Элерса–Данло «перекрывается» почти по всем симптомам. Для дифференциальной диагностики используют критерии, основанные на сочетаниях выраженности симптомов и осложнений. Для этого нужен опыт лечения больных с врождёнными нарушениями соединительной ткани. В табл. 4.3 приведены главные диагностические критерии 4 наиболее часто встречающихся типов синдрома Элерса–Данло. 5–10-й типы встречаются очень редко и в табл. 4.3 не приведены. Как видно из табл. 4.3, наиболее «тяжёлыми» типами являются 1-й и 4-й. «Лёгкий» 2-й тип трудно отличить от врождённой дисплазии соединительной ткани.

Генетика синдрома Элерса–Данло должна рассматриваться раздельно для каждого из 10 типов. Из них аутосомно-доминантно наследуются 1–4, 7 и 8-й, аутосомно-рецессивно — 6-й, Х-сцепленно — 5-й и 9-й типы. Для 10-го типа закономерность наследования не установлена, поскольку он встречается крайне редко.

Синдром Элерса–Данло — типичный пример разнолокусной гетерогенности. Все локусы, мутации в которых вызывают синдром, имеют отношение к синтезу белков волокнистых элементов соединительной ткани (главным образом коллагена). Коллагеновые волокна имеют неправильную форму и расположены неупорядоченно (рис. 4.22).

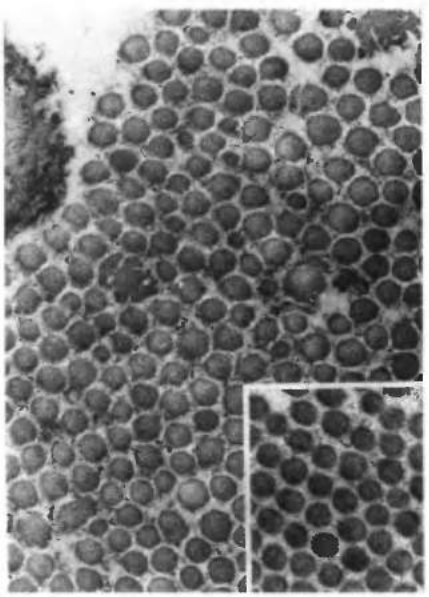


Рис. 4.22. Структура пучка коллагеновых волокон при синдроме Элерса–Данло и в норме (правый нижний угол). У больных волокна неправильной формы, разных размеров и расположены неупорядоченно.

Синдром Элерса–Данло мало отражается на репродуктивной функции, хотя у больных частично снижено число потомков. Имеются изоляты с выраженным эффектом родоначальника на протяжении нескольких поколений, в которых больные с синдромом I-го типа составляют 10% всего населения.

Фенилкетонурия

Классическая фенилкетонурия — аутосомно-рецессивная болезнь аминокислотного обмена. Клинически фенилкетонурия выделена в самостоятельную форму А. Фелингом в 1934 г. Патологические проявления связаны с недостаточностью печёночного фермента фенилаланингидроксилазы. «Мягкая» форма фенилкетонурии и доброкачественная гиперфенилаланинемия обусловлены мутациями других генов, также затрагивающих обмен фенилаланина. С генетической точки зрения это самостоятельные формы.

Недостаточность фермента ведёт к нарушению процесса гидроксилирования фенилаланина в тирозин. Следствия этого — накопление фенилаланина в крови (фенилаланинемия), образование избыточного количества фенилпировиноградной кислоты, которая выделяется с мочой, нарушение формирования миелиновой оболочки вокруг аксонов в ЦНС.

Дети с фенилкетонурией рождаются здоровыми, но в первые месяцы после рождения 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 ведёт к снижению уровня тирозина, одно из фенотипических проявлений фенилкетонурии — снижение уровня или прекращение образования меланина, поэтому у больных отмечается уменьшенная пигментация кожных покровов, волос, радужной оболочки глаз (рис. 4.23). Течение болезни прогредиентное. При отсутствии лечения умственная отсталость может достигать тяжёлой степени.

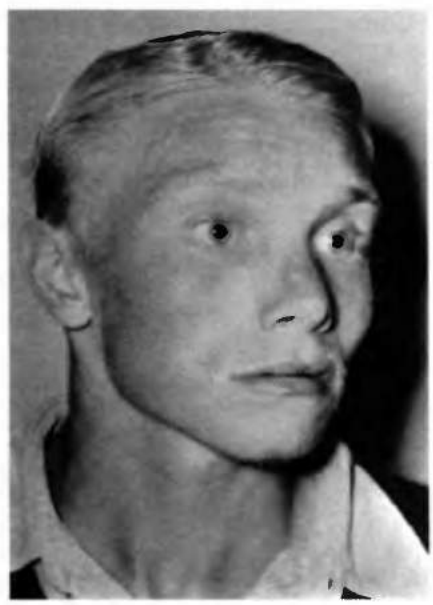


Рис. 4.23. Больной с фенилкетонурией. Слабая пигментация кожи, волос, радужной оболочки глаз, умеренная степень олигофрении.

Диагноз ставится на основании клинической картины и результатов биохимического исследования мочи (фенилпировиноградная кислота) или крови (фенилаланинемия).

Ранняя диагностика фенилкетонурии и профилактическое лечение (искусственная диета) предупреждают развитие клинической картины болезни (*см.* главу 10).

Генетика фенилкетонурии хорошо изучена. Уже через год после клинического опи-

сания болезни Л. Пенроуз доказал аутосомно-рецессивный характер наследования. Локус фенилкетонурии (фенилаланингидроксилазы) расположен в длинном плече 12-й хромосомы (12q22—24). Ген секвенирован. Для большинства семей возможны молекулярно-генетическая пренатальная диагностика и выявление гетерозигот.

Популяционная генетика фенилкетонурии, как и большинства аутосомно-рецессивных болезней, сложная. Частота фенилкетонурии в большинстве европейских стран в среднем составляет, по-видимому, 1:10 000 новорождённых. Однако по этому показателю имеются значительные различия между популяциями: 1:2600 в Турции, 1:4500 в Ирландии, 1:6000 в Белоруссии, 1:16 000 в Китае, 1:30 000 в Швеции, 1:119 000 в Японии. Частота гетерозигот в большинстве европейских популяций составляет 1:100. Механизмы накопления гетерозигот в популяциях неизвестны. Вероятно, это обусловлено селективным преимуществом гетерозигот, потому что гомозиготы, т.е. больные, без лечения ранее не оставляли потомства, а доказательств повышенного мутационного процесса в соответствующем локусе нет.

Муковисцидоз

Синоним: кистозный фиброз. Это аутосомно-рецессивная болезнь, в основе патогенеза которой лежит нарушение транспорта ионов Cl^- и Na^+ через клеточные мембраны. Ген муковисцидоза детерминирует синтез белка, называемого муковисцидозным трансмембранным регулятором проводимости.

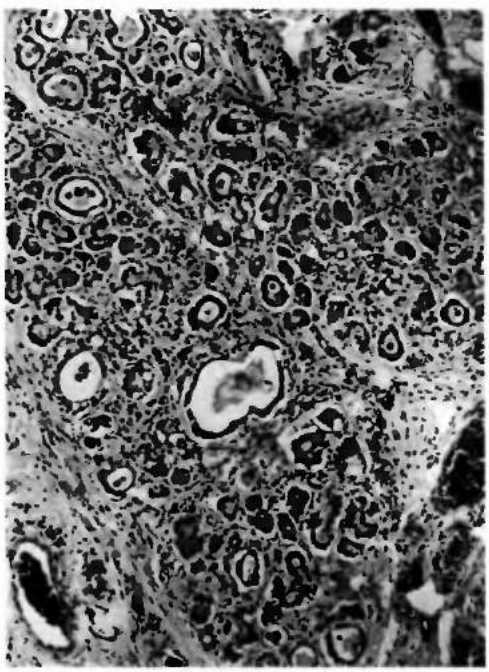


Рис. 4.24. Патогистологическая картина поджелудочной железы (кисты и расширенные протоки).

Патогенез болезни обусловлен тем, что при отсутствии синтеза первичного продукта гена (трансмембранного регулятора) нарушается транспорт хлоридов в эпителиальных клетках. Это приводит к избыточному выведению хлоридов, следствие чего — гиперсекреция густой слизи в клетках эндокринной части поджелудочной железы, эпителии бронхов, слизистой оболочки ЖКТ. Выводные протоки поджелудочной железы закупориваются, слизь не выводится, образуются кисты (отсюда второе название муковисцидоза — кистозный фиброз) (рис. 4.24). Ферменты поджелудочной железы не поступают в просвет кишечника. Гиперпродукция слизи в бронхиальном дереве ведёт к закупорке мелких бронхов и последующему присоединению инфекции (рис. 4.25). Подобные процессы развиваются в придаточных пазухах, в ка-

нальцах семенников. В потовой жидкости повышена концентрация ионов Na^+ и Cl^- — основной диагностический лабораторный тест.

Клинически болезнь проявляется в четырёх формах (иногда в одной и той же родословной по нескольку форм) с большим размахом клинического полиморфизма — от врождённых состояний до лёгких форм у взрослых.

1. Мекониевый илеус новорождённых — врождённая форма болезни, характеризующаяся избыточным заполнением кишечника густым меконием к моменту рождения. В первые дни внеутробной жизни болезнь проявляется признаками полной кишечной непроходимости, которая трудно разрешается без оперативного вмешательства. Врождённая форма встречается редко — не более 1% всех случаев.
2. Кишечная форма начинается в раннем детском возрасте, часто после перевода ребёнка на искусственное вскармливание из-за недостаточности панкреатических ферментов. Нарушение пищеварения ведёт к сниженному питанию, отставанию в развитии, обильному зловонному стулу, светлому, с большим количеством жира. Живот у детей всегда вздут. Со временем в патологический процесс вовлекается печень (жировая инфильтрация, холестатический гепатит, цирроз). Частота кишечной формы составляет 5—10% общего числа больных муковисцидозом.
3. Бронхолёгочная форма обусловлена гиперпродукцией вязкого секрета в бронхолёгочной системе. Первые клинические проявления отмечаются на фоне перенесённой острой респираторной инфекции. Вязкий секрет приводит к обструктивному синдрому, присоединению вторичной инфекции. Рецидивирующий хронический инфекционно-воспалительный процесс осложняется гнойно-обструктивным бронхитом, тяжёлыми пневмониями, возникающими несколько раз в год. К вторичным изменениям относятся бронхоэктазы, эмфизема, пневмосклероз, лёгочное сердце (рис. 4.26). В бронхиальном содержимом в основном выявляются синегнойная палочка, золотистый стафилококк и гемофильная палочка, нередко в ассоциации. Флора часто устойчива к антибиотикам. Дети умирают от тяжёлой дыхательной и сердечной недостаточности. Бронхолёгочная форма встречается у 15—20% всех больных муковисцидозом.
4. Смешанная (лёгочно-кишечная) форма — наиболее распространённая (65—75% всех больных муковисцидозом). При этом варианте клинической кар-



Рис. 4.25. Патогистологическая картина легкого при муковисцидозе (бронхоэктазы со слизистым воспалительным экссудатом в просвете).

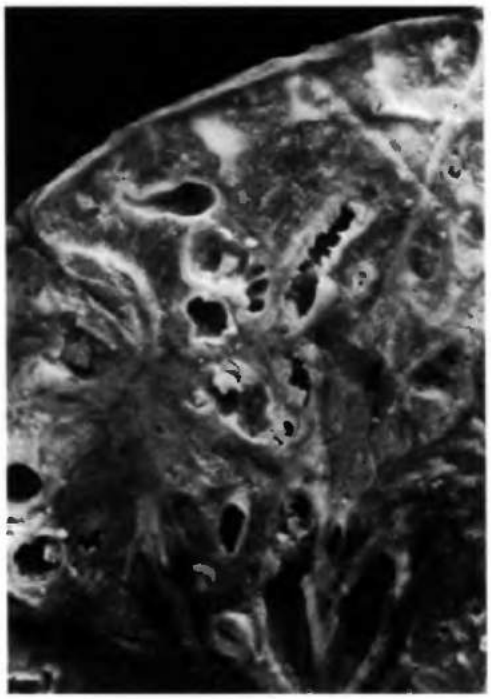


Рис. 4.26. Муковисцидоз. Лёгкое на аутопсии (бронхоэктазы и пневмосклероз).

тины отмечается сочетание кишечных и бронхолёгочных симптомов разной выраженности.

Прогноз при муковисцидозе всегда серьёзный. Требуются пристальное внимание со стороны врача и большое терпение со стороны пациента (или родственников). Почти 50 лет назад, когда был описан муковисцидоз, больные умирали в первые годы жизни. В настоящее время благодаря эффективной антибиотикотерапии, регулярному лаважу бронхолёгочной системы, систематическому применению пищеварительных ферментов продолжительность жизни больных достигает в среднем 30 лет.

Не все мутации в гене муковисцидоза приводят к соответствующей клинической картине. Очевидно, что многие мутации нейтральны, как и по ряду других генов (глобины, рецептор ЛПНП и др.). Вместе с тем установлено, что более 10 мутаций, не приводящих к клинической картине муковисцидоза, способствуют развитию диссеминированных бронхоэктазов неизвестной природы, цирротических процессов в печени. Возможна также связь с эмфиземой лёгких. Гетерозиготность по патологическим мутациям в 2 раза чаще встречается у больных с хроническим панкреатитом.

Диагностика муковисцидоза основана на клинической картине, результатах биохимического анализа ионов Na^+ и Cl^- в поте (Na^+ более 70 ммоль/л, Cl^- 60 ммоль/л). В затруднительных случаях используют молекулярно-генетическую технологию. Для просеивающей (скрининговой) преклинической диагностики муковисцидоза лучший метод — измерение уровня иммунореактивного трипсина в каплях высушенной на фильтровальной бумаге крови, что позволяет судить об уровне активности трипсиногена. Разработаны специальные наборы для такой диагностики. Однако по поводу проведения массовых обследований на муковисцидоз есть две точки зрения: проводить в первый месяц жизни и не проводить совсем. Вторая точка зрения аргументируется тем, что раннее выявление муковисцидоза ничего не даёт для больных. Лечение по существу начинается уже при обострении болезни, которое легко распознаётся клинически. Очевидно, по этой причине массовых просеивающих программ для выявления муковисцидоза нет ни в одной стране.

Генетика муковисцидоза изучена всесторонне (формальная, клиническая, молекулярная, популяционная). Ген муковисцидоза локализован в 7-й хромосоме (7q31—32), его размер составляет 250 000 пар нуклеотидов, ген включает 27 экзонов. Зрелая матричная РНК состоит из 6500 оснований, кодируя полипептидную цепь длиной 1480 аминокислотных остатков. Физиологическая роль

и строение первичного белка (трансмембранного регулятора проводимости) хорошо изучены, что и позволило расшифровать многие стороны патогенеза муковисцидоза. Экспрессия гена ограничена главным образом эпителиальными клетками. В наибольшей степени экспрессия проявляется в экзокринных железах (слюнных, поджелудочной и потовых), семенниках и кишечнике. В эпителии лёгких ген слабо функционирует, хотя дефект хлоридного транспорта там чётко выражен.

В гене муковисцидоза обнаружено около 900 мутаций, из них около 200–300 дают патологический эффект (миссенс, делеции, нонсенс, сдвиг рамки считывания, нарушения сплайсинга). Наиболее частая мутация (до 70% всех случаев) — делеция 3 пар нуклеотидов, ведущая к отсутствию аминокислотного остатка в 508-м положении (отсюда название этой мутации — ΔF508) полипептидной цепи.

Географические и этнические различия в частоте муковисцидоза и вариантах мутаций гена муковисцидоза очень значительны. В Европе частота муковисцидоза составляет в среднем 1:2500 новорождённых. В то же время муковисцидоз редко встречается в восточных популяциях и у африканского черного населения (1:100 000). Причина таких популяционных различий неясна. Частота гетерозигот в Европе очень высока (до 5% населения), что можно объяснить селективным преимуществом гетерозигот. В чём это преимущество, ещё не выяснено. Не исключено, что гетерозиготы по муковисцидозу устойчивы к туберкулёзу. В ряде популяций описан эффект родоначальника как причина высокой концентрации мутантных аллелей.

Молекулярно-генетическая диагностика муковисцидоза и носительства соответствующего гена возможна для большинства мутаций на основе полимеразной цепной реакции (ПЦР). Пренатальная диагностика муковисцидоза вошла в широкую практику. В России такие лаборатории есть в Москве, Санкт-Петербурге, Томске.

Адреногенитальный синдром

Синоним: врождённая вирилизующая гиперплазия коры надпочечников. Адреногенитальный синдром относится к группе наследственных нарушений биосинтеза стероидных гормонов. Как известно, процесс образования стероидов многоступенчатый. Каждая ступень катализируется соответствующим ферментом. Известно по меньшей мере 5 разновидностей наследственных дефицитов ферментов, обеспечивающих синтез стероидов (21-гидроксилаза, холестеролдесмолаза, 3-β-гидроксистероиддегидрогеназа, 11-β-гидроксилаза, 17-α-гидроксилаза). Все варианты этих наследственных нарушений наследуются по аутосомно-рецессивному типу.

Наиболее распространена форма адреногенитального синдрома (90–95% всех случаев), обусловленная дефицитом фермента 21-гидроксилазы (цитохром P450c21), катализирующего превращение прогестерона в дезоксикортикостерон и 17-гидроксипрогестерона в 11-дезоксикортизол. Это заболевание очень разнообразно по клиническим проявлениям. Известны два классических клинических варианта этой болезни — сольтеряющая и простая вирильная формы.



Рис. 4.27. Вирилизация наружных половых органов у девочки с адреногенитальным синдромом.

Два других (неклассических) варианта называются поздней (неклассической) и латентной (бессимптомной) формами.

Сольтеряющая форма характеризуется полным дефицитом фермента и проявляется в нарушении солевого обмена (дефицит минералокортикоидов). В патологический процесс вовлечена ренин-альдостероновая система. Клиническая картина проявляется в первые дни внеутробной жизни. У новорождённого отмечаются срыгивание, рвота, симптомы недостаточности периферического кровообращения, сонливость, потеря массы тела. Обезвоживание вызывает повышенную жажду, что проявляется в виде активного сосания. Биохимическое исследование выявляет гиперкалиемию, гипонатриемию, ацидоз.

Простая вирильная форма характеризуется прогрессирующей вирилизацией, ускоренным соматическим развитием, повышенной экскрецией гормонов коры надпочечников. У новорождённых девочек при кариотипе 46,XX отмечается различная степень маскулинизации (от умеренной гипертрофии клитора — рис. 4.27 — до полного срастания губно-мошоночных складок с формированием мошонки и пениса). Внутренние половые органы сформированы по женскому типу правильно. У мальчиков вирильная форма адреногенитального синдрома при рождении обычно не распознаётся (гениталии нормальные). Диагноз ставится лишь на 5—7-м году жизни при появлении первых признаков преждевременного полового развития.

Поздняя форма (неклассический вирилизующий вариант) проявляется в подростковом возрасте. У девочек наблюдаются умеренное увеличение клитора, раннее развитие молочных желёз, ускорение костного возраста, нарушение менструального цикла, гирсутизм. Симптомами избытка андрогенов у мальчиков могут быть лишь ускоренный костный возраст и преждевременное лобковое оволосение.

Латентная форма не имеет клинических проявлений, но в сыворотке крови отмечается умеренное повышение уровня предшественников кортизола. Некоторые авторы не выделяют такие состояния в отдельную форму болезни.

Частота дефицита 21-гидроксилазы составляет 1:5000 новорождённых, поэтому адреногенитальный синдром относится к группе заболеваний, подлежащих просеивающей диагностике у новорождённых.

Ген стероид-21-гидроксилазы (*CYP21B*) локализован в коротком плече 6-й хромосомы (6p21.3), это часть гена цитохрома P450. Его мутантные формы вызывают недостаточность 21-гидроксилазы. Для разных клинических форм адреногенитального синдрома, как правило, характерны свои спектры мутаций. Однако причины широкой вариабельности клинических симптомов адреногенитального синдрома полностью не ясны. Отсутствует строгая корреля-

ция между генотипом и фенотипом. Одни и те же мутации, идентифицированные на молекулярно-генетическом уровне, имеют разные клинические проявления. Так, проведено ДНК-обследование более 200 больных с адреногенитальным синдромом с описанием у них следующих клинических проявлений: 1) степень вирилизации женских наружных половых органов; 2) сёкреция андрогенов в ответ на стимуляцию адренокортикотропным гормоном (АКТГ); 3) реакция на бессолевую диету путём оценки степени дефицита альдостерона и потери соли. Больные были разделены на 26 групп с полностью идентичными мутациями. Оказалось, что в половине групп фенотипические проявления не соответствуют генотипу.

Среди причин клинического полиморфизма наряду с особенностями мутаций можно назвать также и модифицирующее влияние других генов. Так, тяжёлая сольтеряющая форма адреногенитального синдрома ассоциируется с Аг системы HLA: A3, Bw47, DR7.

Миодистрофия Дюшенна–Беккера

Это одна из частых форм многочисленных наследственных нервно-мышечных заболеваний. Мышечные дистрофии характеризуются прогрессирующими дегенеративными изменениями в поперечнополосатой мускулатуре без первичной патологии периферического мотонейрона.

Миодистрофия Дюшенна–Беккера вызвана мутацией в гене, ответственном за синтез белка дистрофина. Этот белок находится в больших количествах в области сарколеммы, поддерживая, по-видимому, целостность мембраны (рис. 4.28). Структурные изменения в сарколемме приводят к дегенерации цито-

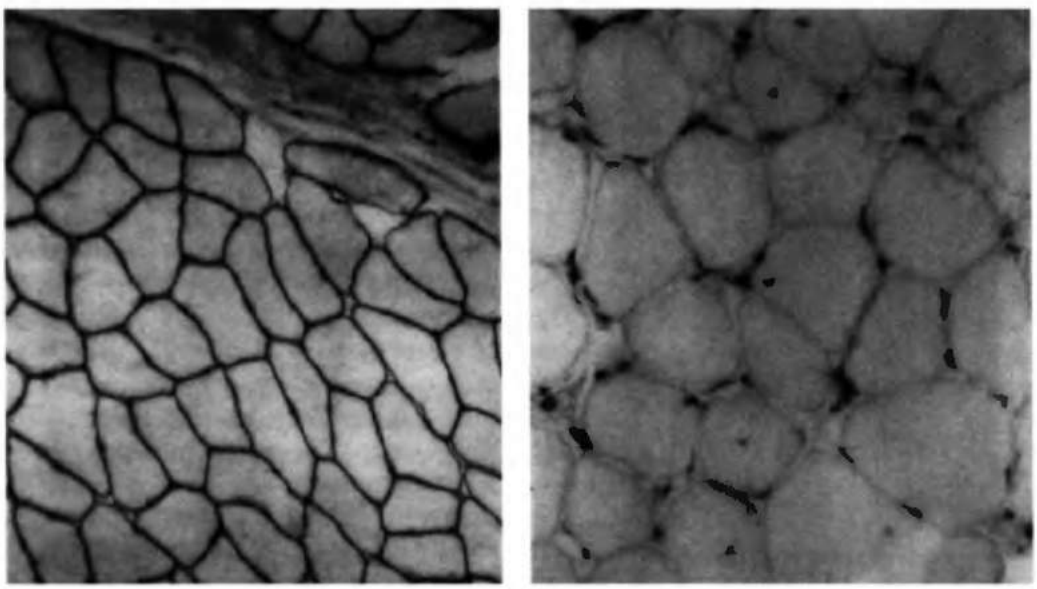
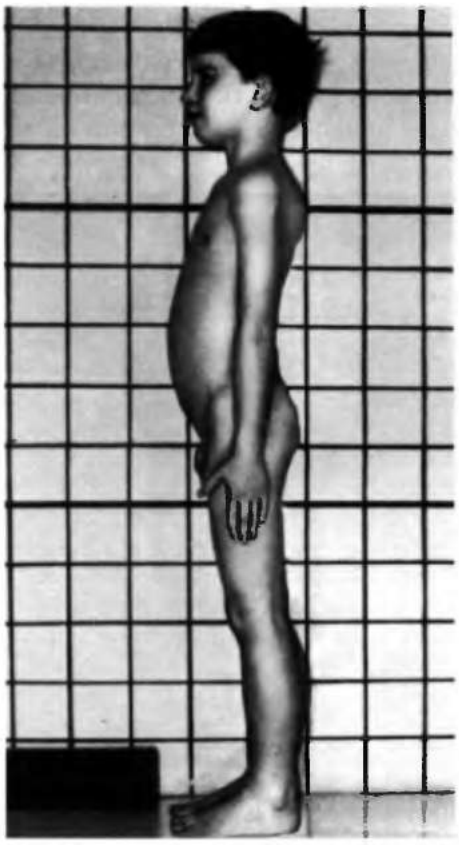


Рис. 4.28. Гистохимическая картина мышц в норме (слева) и при миопатии Дюшенна (справа).



Рис. 4.29. Псевдогипертрофия икроножных мышц.



плазматических компонентов, усиленному поступлению внутрь волокон, что вызывает гибель миофибрилл.

Генетически единая форма миодистрофия Дюшенна—Беккера клинически разделяется на миодистрофию Дюшенна и миодистрофию Беккера.

Миодистрофия Дюшенна встречается с частотой 3:10 000 живорождённых мальчиков. Генетически она относится к Х-сцепленным рецессивным летальным нарушениям. Болезнь проявляется рано. Начальные симптомы отмечаются ещё до 2 лет: дети позднее начинают ходить, не умеют бегать и прыгать. Выраженные симптомы появляются у детей уже в 2—3-летнем возрасте в виде изменения походки («утиная»), псевдогипертрофии икроножных мышц (рис. 4.29). Процесс атрофии мышц постепенно приобретает восходящее направление: мышцы бедра → тазовый пояс → плечевой пояс → руки. Наблюдается псевдогипертрофия не только икроножных мышц, но и ягодичных, дельтовидных, мышц живота, языка. У детей развиваются поясничный лордоз, крыловидные лопатки (рис. 4.30). Из наклоненного положения больные с трудом распрямляются, опираясь на колени (рис. 4.31).

Атрофический процесс развивается и в сердце (кардиомиопатия). Острая сердечная недостаточность — причина летальных исходов. Нарушается моторика ЖКТ. Обнаруживаются изменения в костной системе (вторичные). Интеллект у больных детей снижен. Корреляции между тяжестью мышечного дефекта и степенью снижения интеллекта нет. На самой последней стадии атрофия мышц (слабость) захватывает мышцы лица, глотки и дыхательные мышцы. Больные умирают на 2—3-м десятилетии жизни.

Из биохимических показателей для миодистрофии Дюшенна наиболее характерен

Рис. 4.30. Лордоз; псевдогипертрофия икроножных мышц; атрофия бедренных мышц.

резко повышенный (в 10—100 раз) уровень креатининфосфокиназы в сыворотке крови. Активность этого фермента повышена в первые дни внеутробной жизни и, возможно, даже во внутриутробном периоде.

При клинической картине миодистрофии Дюшенна у девочек следует исключить моносомию по Х-хромосоме (синдром Тёрнера). Возможность развития миодистрофии Дюшенна у девочек с кариотипом 46,XX не исключается из-за инактивации Х-хромосомы с нормальным аллелем во всех (или почти всех) клетках на ранних стадиях развития (16—32-клеточная бластоциста).

У гетерозиготных носительниц миодистрофии Дюшенна могут появиться субклинические симптомы: увеличенные икроножные мышцы, повышенная утомляемость при физической нагрузке, изменения на электромиограмме. В большей или меньшей степени выраженные симптомы миодистрофии Дюшенна отмечаются у 70% гетерозиготных носителей.

Миодистрофия Беккера — доброкачественная форма нервно-мышечных болезней. Частота миодистрофии Беккера у новорождённых мальчиков составляет 1:20 000. По клиническим симптомам миодистрофия Беккера напоминает миодистрофию Дюшенна, но в менее выраженной форме. Начало болезни — не ранее 10—15 лет, течение мягкое, больные сохраняют работоспособность в возрасте 20—30 лет. Фертильность у больных не снижена. Нарушения интеллекта и кардиомиопатии не отмечаются. Активность креатинфосфокиназы заметно повышена, но не в такой степени, как при миодистрофии Дюшенна.



Рис. 4.31. Трудности при распрямлении после наклона.

«Мягкая» (или доброкачественная) форма миодистрофии Беккера объясняется тем, что в отличие от миодистрофии Дюшенна (полностью прекращается синтез дистрофина) при миодистрофии Беккера синтез дистрофина детерминируется, но либо белка вырабатывается мало, либо продуцируется аномальный дистрофин.

Генетика миодистрофии Дюшенна и миодистрофии Беккера хорошо изучена (ещё с 30-х годов). Это типичный пример Х-сцепленного рецессивного наследования. Ген дистрофина локализован в коротком плече Х-хромосомы. Он

уже клонирован и секвенирован. Это самый длинный ген из всех изученных. В нём более $2 \cdot 10^6$ пар нуклеотидов (более 60 интронов): длина матричной РНК 16 000 пар нуклеотидов. В связи с большой длиной гена в нём часто наблюдаются перестройки, ведущие к мутациям. Доля «свежих» мутаций в общем числе случаев миодистрофии Дюшенна–Беккера составляет 30%. Поскольку ген секвенирован, молекулярно-генетическая диагностика геми- и гетерозиготных состояний возможна почти во всех семьях.

Синдром умственной отсталости с ломкой Х-хромосомой

Синоним: синдром Мартина–Белла. Ранее эту болезнь называли синдромом олигофрении с маркёрной Х-хромосомой. Синдром Мартина–Белла — одна из наиболее часто встречающихся (после болезни Дауна) форм умственной отсталости. Популяционная частота заболевания составляет 1:2000 — 1:5000 всех живорождённых. Больных мальчиков в 2–3 раза больше, чем девочек, мальчики болеют тяжелее.

Внешность больных неспецифична, но определённое диагностическое значение имеют удлинённое лицо, высокий выступающий лоб, макро- и долихоцефалия, гипоплазированная средняя часть лица (особенно в сравнении с выступающими и часто увеличенными щеками), выступающий подбородок (рис. 4.32). Нёбо обычно дугообразное, губы толстые, нижняя губа часто вывернута. Отмечается также увеличенный размер оттопыренных ушных раковин. Обращают на себя внимание большие кисти и стопы. Одно из типичных проявлений синдрома — макроорхидизм. При рождении у детей яички нормальных размеров, но с наступлением пубертатного периода существенно увеличиваются. Увеличение размеров гонад происходит за счёт избыточного роста соединительной ткани и накопления жидкости, но половая активность таких больных минимальна, способны к половой жизни единицы.

Могут отмечаться повышенная растяжимость кожных покровов, слабость связочного аппарата суставов (что приводит к самопроизвольным вывихам, обычно пальцев кисти), плоскостопие; у многих больных формируется пролапс митрального клапана. Все эти симптомы обусловлены врождённой дисплазией соединительной ткани.



Рис. 4.32. Лицо подростка с синдромом Мартина–Белла.

Умственная отсталость, типичная для больных с синдромом Мартина–Белла, как правило, оценивается как умеренная или выраженная, хотя у 10–15% больных обнаруживается глубокая олигофрения и ещё у такого же процента больных — «мягкая» умственная отсталость. Большинство пациентов социально адаптированы, выполняют несложную физическую работу. Психологи оценивают их как контактных и доброжелательных. Лишь в тяжёлых случаях таких больных

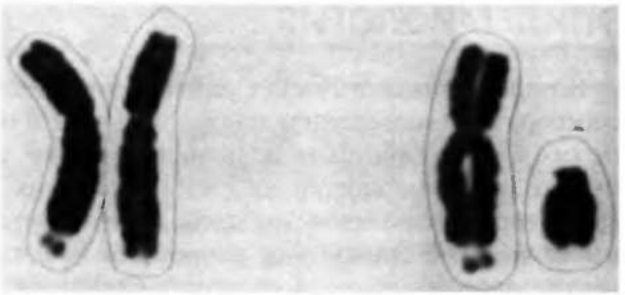


Рис. 4.33. Ломкая Х-хромосома при синдроме Мартина–Белла. Слева — набор Х-хромосом женщины (одна ломкая); справа — мужской набор (ломкая Х-хромосома).

необходимо помещать в специализированные интернаты. Неврологические симптомы включают в себя мышечную гипотонию и в отдельных случаях судороги.

Пороки развития и нарушения других органов сравнительно редки: расщелины нёба, нистагм, страбизм, птоз, катаракта, кривошея в сочетании со сколиозом, кифоз, дефект межпредсердной перегородки.

Помимо определённого комплекса клинических аномалий, синдром Мартина–Белла сопровождается характерной цитогенетической картиной: ломкостью в дистальной части длинного плеча Х-хромосомы (в зоне Xq), что внешне напоминает «спутник» длинного плеча (рис. 4.33). Эта ломкость выявляется лишь при культивировании лимфоцитов в условиях дефицита фолиевой кислоты, поэтому для обнаружения ломкости нужно либо использовать культуральные среды, лишённые фолиевой кислоты, либо вводить в культуральную среду антагонисты фолиевой кислоты, но даже и при этих условиях ломкость Х-хромосомы выявляется не во всех клетках (до 60%).

Длительное время считалось, что синдром наследуется по Х-сцепленному рецессивному типу. Однако в родословных отмечались случаи тяжело протекающей болезни у женщин и легко протекающей у мужчин. У женщин-гетерозигот отмечали некоторое снижение интеллекта, чаще оцениваемое как пограничная умственная отсталость. У некоторых из них в небольшом проценте клеток обнаруживали ломкую Х-хромосому. Таким образом, наследование синдрома Мартина–Белла не укладывалось в строгие рамки Х-сцепленного рецессивного наследования. Более того, в родословных отмечалась антиципация. Этиология этого заболевания была выяснена с помощью методов молекулярно-генетического анализа. Была обнаружена экспансия нестабильных тринуклеотидных повторов (CGG) в 5'-нетранслируемой области *FMR-1* гена (*fragile mental retardation*). В норме в этом гене число повторов варьирует от 6 до 42. Хромосомы, в которых имеется 50–200 повторов, считаются «премутацией». В следующем поколении число повторов может увеличиться (экспансия) до 1000 и более, что и обусловит выраженную клиническую картину, зависящую именно от числа повторов. Соответственно если женщина унаследовала большое число повторов, то она будет больной. Обнаружены ещё два гена, мутации в которых обусловливают такую же клиническую картину, но эти гены встречаются редко.

Диагноз ставят на основании клинической картины и по результатам клинико-генеалогического и цитогенетического исследований. Наиболее точный метод — молекулярно-генетическая диагностика.

В настоящее время возможна пренатальная диагностика данного синдрома. Этиотропной терапии пока не существует.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Клинико-генеалогические наблюдения свидетельствуют о стандартном или своеобразном «поведении» генов в семьях, что и рассматривалось в предыдущих главах. Это должно быть дополнено знанием судьбы генов в популяциях, реальных закономерностей их распространения среди населения. В настоящее время интенсивно происходят социально обусловленные процессы, с которыми человек не сталкивался в процессе эволюции в таком объёме: массовые миграции населения, ломка границ браков (этнических, национальных, религиозных, классовых, географических), увеличение численности населения планеты (неравномерное в разных популяциях), планирование деторождения (сокращение числа детей), улучшение медицинской помощи. Все эти факторы могут влиять на распространённость генных болезней в ближайшем и отдаленном будущем.

Эпидемиология генных болезней включает в себя сведения о распространённости этих болезней, частотах гетерозиготного носительства и факторах, их обусловливающих. Первичная основа возникновения наследственных болезней — мутационный процесс, а распространённость болезней (или частота больных) в популяции определяется уже популяционными закономерностями: интенсивностью мутационного процесса, давлением отбора (скоростью элиминации), который определяет плодовитость мутантов и гетерозигот в конкретных условиях среды, миграцией населения, изоляцией, дрейфом генов.

Наиболее объективная оценка распространённости наследственных болезней в разных популяциях — определение их частоты среди новорождённых, включая мертворождённых. В последующем частота детей с наследственными болезнями меняется в связи с повышенной смертностью в раннем возрасте. Смертность детей от генных болезней может различаться в разных странах и в разные годы, поскольку этот показатель зависит от многих факторов (уровня медицинской помощи, социально-экономических условий, культурных традиций и т.п.). Оценка частоты определённых форм наследственных болезней среди разных контингентов (в детских больницах, в специализированных школах-интернатах для инвалидов, на амбулаторном приёме и т.д.) прямого отношения к эпидемиологии генных болезней не имеет. Такую оценку можно использовать только для косвенных расчётов распространённости болезни, что показывает социальное перераспределение больных, которые, безусловно, различаются в популяциях в зависимости от экономического уровня, религии, государственного устройства и др.

В связи с большим числом нозологических форм генных болезней, их редкостью, неполной клинической и патологоанатомической диагностикой наследственной патологии данные по распространённости наследственных болезней носят ещё отрывочный характер. Однако по формам, по которым проводятся массовые диагностические или профилактические программы, собран убедительный материал для суждения об эпидемиологии генных болезней.

Общая частота новорождённых с генными болезнями в популяциях в целом составляет примерно 1%, из них с аутосомно-доминантным типом наследования — 0,5%, аутосомно-рецессивным — 0,25%, Х-сцепленным — 0,25%; Y-сцепленные и митохондриальные болезни встречаются крайне редко. Рас-

Таблица 4.4. Распространённость генных болезней

Болезнь	Распространённость	Тип наследования
Первичный гемохроматоз	1:500	А-Р
Неполипозный рак толстой кишки (синдром Линча)	1:200–1:2000	А-Д
Умственная недостаточность с ломкой Х-хромосомой (синдром Мартина–Белла)	1:1250 (мальчики) 1:2500 (девочки)	Х-сцепленный
Муковисцидоз	1:1600–1:3000	А-Р
Нейрофиброматоз	1:4000	А-Д
Спинальная мышечная атрофия	1:6000	А-Р
Миотоническая дистрофия	1:8000–1:10 000	А-Д
Миопатия Дюшенна–Беккера	1:3000–1:5000 (мальчики)	Р-Х-сцепленный
Синдром Элерса–Данло (все формы)	1:5000	А-Д, А-Р, Р-Х-сцепленный
Синдром Марфана	1:10 000–1:15 000	А-Д
Фенилкетонурия	1:10 000	А-Р
Ахондроплазия	1:100 000	А-Д

Примечание. А — аутосомный, Д —доминантный, Р — рецессивный.

пространённость отдельных форм болезней колеблется от 1:500 (первичный гемохроматоз) до 1:100 000 и ниже (гепатолентикулярная дегенерация, атаксия-телеангиэктазия и др.).

Распространённость генной болезни условно можно считать высокой, если 1 больной встречается на 10 000 новорождённых и чаще, средней — 1:10 000–1:40 000, низкой — очень редкие случаи. В группу распространённых входит не более 15 генных болезней, но они обусловливают почти 50% общей частоты больных с наследственной патологией. Данные по распространённости некоторых наиболее изученных генных болезней представлены в табл. 4.4.

Как видно из табл. 4.4, распространённость разных форм генных болезней сильно различается независимо от типа наследования. Причины таких различий во многом неясны. Распространённость генных болезней определяется частотой вновь возникающих мутаций и числом детей у больных родителей и гетерозигот. Биологические основы распространённости доминантных и рецессивных болезней неодинаковые.

Распространённость многих доминантных болезней определяется в основном новыми мутациями. Практически все доминантные болезни ведут к снижению фертильности, а некоторые даже к стерильности. Репродуктивная функция у больных в целом снижена по биологическим или социальным причинам. Так, только 10% случаев ахондроплазии относятся к семейным. Семейные формы нейрофиброматоза 1-го типа составляют 50–70%. Снижена репродуктивная способность при синдроме Марфана. Поздно начинающиеся аутосомно-доминантные болезни (хорея Гентингтона, болезнь Альцгеймера) не отражаются на репродуктивной способности (число детей). К началу болезни (после 35–40 лет) деторождение уже заканчивается.

Распространённость рецессивных болезней определяется частотой гетерозигот в популяциях. Популяционные закономерности распределения генов и

генотипов таковы, что частота гетерозигот во много раз выше частоты гомозигот по мутантному аллелю.

Накопление гетерозигот в популяциях обусловлено их репродуктивным преимуществом (оставление потомства) по сравнению с гомозиготами по нормальному и патологическому аллелям. Если преимущества никакого нет и не было в истории популяции, то частота гетерозигот, казалось бы, должна приближаться к частоте мутационных событий (равное число появляющихся и элиминирующихся мутаций). На самом деле по всем рецессивным мутациям сохраняется повышенная частота гетерозигот, как бы подхватываемая отбором для размножения. Популяции всех живых существ, не только человека, «отягощены» грузом рецессивных мутаций. Эта общебиологическая закономерность была открыта русским генетиком С.С. Четвериковым в 1926 г.

Распространённость генных болезней в общем плане определяется популяционными закономерностями «поведения» генов (*см.* ниже).

Мутационный процесс — одна из биологических характеристик любого вида. Он постоянно протекает у человека в зародышевых и соматических клетках и является основой возникновения и поддержания генетического разнообразия человека. В то же время это первичный источник возникновения наследственных болезней. По разным оценкам, частота возникновения мутаций (спонтанный уровень) у человека ориентировочно составляет 1×10^{-5}–1×10^{-7} генов на поколение, т.е. мутационные события в каждом гене достаточно редки. Лишь в нескольких генах мутации возникают с повышенной частотой (1 на 10^4 гамет). Эти гены отличаются от других необычайно большими размерами (360 000 пар нуклеотидов в гене нейрофиброматоза и 2×10^6 — в гене миопатии Дюшенна–Беккера).

Таким образом, текущий мутационный процесс на генном уровне в одном поколении не может обеспечивать наблюдаемой высокой частоты патологических аллелей в популяциях. По приблизительным косвенным оценкам (а точные прямые пока невозможны) общий вклад мутационного процесса в распространённость наследственных болезней составляет около 20% их общего числа.

Отбор в любых популяциях обусловлен дифференциальной смертностью и плодовитостью особей с разными генотипами, что и приводит через какое-то число поколений к различной концентрации аллелей в популяциях. Поскольку отбор (его направленность и интенсивность) тесно связан с условиями окружающей среды, на этой основе возникают разные концентрации аллелей в различных популяциях. Элиминация или преимущественное размножение может наблюдаться в зависимости от дифференциальной приспособленности гетерозигот, нормальных или мутантных гомозигот к условиям окружающей среды.

В качестве примера этой закономерности можно привести факторы распространения аутосомно-рецессивных гемоглобинопатий (серповидно-клеточная анемия, талассемия, аномальные Hb C, H, E) в регионах с высокой заболеваемостью малярией. Малярия гомозигот по гену нормального гемоглобина сокращает жизнь и репродукцию у здоровых лиц. Гомозиготы по мутантным аллелям (больные гемоглобинопатиями) погибают от наследственной болезни, не оставляя потомства. Гетерозиготы выживают, потому что малярийный

плазмодий не поражает лиц с аномальным гемоглобином, а сама гетерозиготность не вызывает патологического процесса в нормальных условиях. Преимущественное размножение гетерозигот приводило к высокой частоте носительства гена среди населения «малярийных» регионов в прошлом (Юго-Восточная Азия, Африка, Италия, Греция, Кипр, Азербайджан, Узбекистан), и такая частота сохраняется.

Отбор, безусловно, продолжает действовать и сейчас в популяциях человека не только во внутриутробном, но и в постнатальном периоде онтогенеза, несмотря на социальную и медицинскую помощь больным. В детском возрасте умирают больные с ганглиозидозом G_{M2}, миопатией Дюшенна, с моногенными врождёнными пороками развития. Пониженная репродукция отмечается у больных гемофилией, ахондроплазией, нейрофиброматозом 1-го типа и т.д. В то же время необходимо обращать внимание на снижение давления отбора в современных условиях (разное для разных болезней), которое в популяциях человека идёт двумя путями. Во-первых, улучшение медицинской и социальной помощи больным (особенно лечение наследственных болезней) приводит к тому, что гомозиготы (например, больные фенилкетонурией, муковисцидозом), ранее не доживавшие до репродуктивного периода, теперь не только живут до 30–50 лет и более, но и вступают в брак, имеют детей. Следовательно, популяции пополняются гетерозиготами по патологическим генам. Во-вторых, планирование семьи (сокращение рождаемости до произвольных величин, чаще всего это 1–2 или 3 ребёнка) изменяет действие отбора в связи с репродуктивной компенсацией.

Суть этого явления в современных популяциях заключается в следующем. Наследственно отягощённые супружеские пары, у которых повышена смертность детей из-за наследственных болезней, за счёт большего числа беременностей по сравнению с таковыми у наследственно не отягощённых пар имеют то же число детей. Это положение иллюстрирует табл. 4.5, составленная по данным Л.П. Большаковой (1986).

Популяционные последствия репродуктивной компенсации очевидны, хотя развиваться они будут медленно (десятки, а для некоторых генов сотни поколений). Патологические аллели в этих случаях будут иметь большую вероятность для сохранения и увеличения частоты, чем при естественной реализации репродуктивных способностей индивидов с разными генотипами. **Дрейф генов** — случайное повышение частоты какого-то аллеля в результате нескольких совпадающих событий, имеющих стохастический характер (соответствую-

Таблица 4.5. Репродуктивная компенсация в разных популяциях

Популяция	Число беременностей		Число детей в семьях	
	неотягощённых	отягощённых	неотягощённых	отягощённых
Русские:				
городские	2,1	3,7	2,1	2,2
сельские	3,6	6,0	3,6	3,4
Среднеазиатские:				
изолированные	6,2	9,7	5,8	6,1
неизолированные	5,8	9,5	5,3	5,4

щий брак, большая семья, унаследование детьми патологических генов, снова «подходящие» браки этих детей, хорошее материальное положение и т.п.). Это явление наблюдается для редко встречающихся признаков (или болезней), которые не «отметаются» отбором. Вследствие дрейфа генов патологические гены могут долго сохраняться в роду или в небольшой популяции, особенно в изоляте (популяция из 500—1500 человек, в которой практически отсутствует миграция).

Неравномерное распределение патологических генов в популяциях, а точнее, их высокие частоты могут быть обусловлены так называемым **эффектом родоначальника**. Это явление по популяционно-генетическому характеру близко к дрейфу генов. Речь идёт о накоплении какой-либо генной болезни (или многих), унаследованной от одного или нескольких индивидов, переехавших в другое место. Хорошо документированных историческими материалами примеров эффекта родоначальника в генетике человека уже много.

В XVII веке иммигранты из Европы (Голландия, Дания, Германия) прибыли в Южную Африку (современная ЮАР). Среди них были носители генов порфирии («мягко» текущее аутосомно-доминантное заболевание), хореи Гентингтона (аутосомно-доминантная болезнь с поздним началом), семейного полипоза толстой кишки (аутосомно-доминантная болезнь с поздним началом), липопротеиноза (аутосомно-рецессивная болезнь). Семьи иммигрантов были большими (более 10 детей), поэтому число лиц с этими болезнями в ЮАР теперь во много раз выше, чем в Голландии и Дании. Родословная лиц с аутосомно-доминантными болезнями прослеживается до одного брака иммигрантов, а ген липопротеиноза — до брата и сестры, прибывших в 1652 г. в теперешнюю ЮАР. Они, их дети и внуки имели большие семьи, что и способствовало увеличению частоты этого рецессивного гена.

Китайский иммигрант, прибыв в Южную Африку, имел 7 жён. Он страдал аутосомно-доминантным заболеванием — дисплазией костей и зубов, вызывающей полную потерю зубов к 20 годам. Он передал этот ген 70 из 356 прослеженных потомков в следующих 4 поколениях.

В штате Пенсильвания (США) изолированно живут амиши (переселенцы из Европы), переехавшие туда в XVIII веке. В 60-х годах XX века в их поселении обнаружены 82 человека с аутосомно-рецессивной болезнью (карликовость с 6 пальцами), все эти люди являются потомками одной супружеской пары.

Естественно, имеется тенденция к элиминации патологических генов из популяций путём естественного отбора, поэтому один эффект родоначальника как таковой не может объяснить долгого существования патологического гена в популяции.

Миграция населения по регионам или странам с оседлостью в новом месте — теперь уже неизбежный спутник многих социальных процессов (беженцы, поиски работы и т.д.). Миграция может отражаться на эпидемиологии генных болезней. Она уменьшает или увеличивает частоту носителей патологических генов в «донорских» или «реципиентных» популяциях вплоть до эффекта родоначальника или уравнивания частот в популяциях.

Кровнородственные браки имеют особенно важное значение в распространённости рецессивных генных болезней. Такие браки встречаются в западных

Таблица 4.6. Частота редких аутосомно-рецессивных болезней в Японии

Болезнь	Частота больных среди потомства от	
	неродственных браков	браков между двоюродными родственниками
Альбинизм (общий)	1:40 000	1:3 000
Микроцефалия	1:77 000	1:4 000
Гепатолентикулярная дегенерация	1:87 000	1:4 500
Акаталазия	1:360 000	1:9 600
Врождённый ихтиоз	1:1 000 000	1:16 000

странах с частотой около 1% на уровне двоюродных братьев и сестёр. Однако в ряде этнических групп частота кровнородственных браков на уровне двоюродных родственников составляет 10–20% и даже до 30%, если включаются троюродные родственники.

Биологическая основа последствий кровнородственных браков заключается в том, что в них существенно повышается вероятность рождения потомства, гомозиготного по патологическому рецессивному гену, по сравнению с таковой в неродственном браке. Многие редкие рецессивные болезни встречаются в основном у детей от кровнородственных браков (табл. 4.6).

Вариации распространённости генных болезней (этнические, географические, популяционные) подтверждены во многих исследованиях. Выше были рассмотрены факторы, влияющие на распространённость генных болезней. Каждый из них может действовать отдельно в конкретной популяции в отношении конкретной нозологической формы или же действует комбинация этих факторов. Накопилось много доказательств того, что распространённость большого числа генных болезней варьирует в разных популяциях. Высокая частота редких генных болезней в отдельных этнических группах объясняется эффектом родоначальника и дрейфом генов в изолированных популяциях. Отбор в таких случаях имеет меньшее значение.

Редкие наследственные болезни относительно часто (в 10–100 раз чаще, чем в других популяциях) обнаруживаются в ряде популяций. Для армян независимо от места их проживания характерна высокая частота семейной средиземноморской лихорадки (периодическая болезнь). В Финляндии несколько редких болезней встречаются часто: врождённый нефроз, лизинурическая непереносимость белка, аспартилгликозаминурия, липофусциноз (детский тип) и др. Среди евреев ашкенази, в нескольких поколениях постоянно проживающих в США, Европе и Израиле, отмечается высокая частота болезней накопления (ганглиозидоз G_{M2}, болезнь Нимана–Пика, Гоше), синдрома Блюма, семейной дизавтономии, абеталипопротеинемии, брахидактилии и др. В некоторых областях Японии часто встречаются акаталазия, болезнь Огаши, наследственный дисхроматоз. В Азербайджане в отдельных районах отмечается высокая частота синдрома Элерса–Данло (1-й тип), хореи Гентингтона, гемофилии. Среди канадцев французского происхождения много больных тирозинемией, ганглиозидом G_{M2}.

Как видно из приведённых примеров (а подобной информации много и по другим популяциям), во всех случаях речь идёт о достаточно выраженной

брачной изоляции, иногда даже вне географических ограничений (евреи ашкенази, армяне).

Различия в распространённости генных болезней касаются не только редко, но и часто встречающихся форм. В последнем случае отклонения в распространённости могут быть в сторону как уменьшения, так и увеличения частоты болезни. Объяснения колебаний распространённости часто встречающихся генных болезней скорее всего надо искать в условиях отбора, как уже упоминалось (для гемоглобинопатий). Например, две широко распространённые аутосомно-рецессивные болезни (фенилкетонурия и муковисцидоз) встречаются с неравной частотой в разных географических зонах или больших популяциях. Муковисцидоз встречается в среднем у 1 из 2000—3000 новорождённых, а среди чёрного африканского и японского населения его частота составляет 1:100 000. Частота фенилкетонурии в большинстве популяций равна 1:10 000, а в Финляндии, Израиле (для евреев ашкенази), Японии болезнь встречается крайне редко (1:100 000—1:200 000). В Белоруссии и Ирландии её частота составляет 1:6000.

В заключение следует подчеркнуть, что понимание эпидемиологии генных болезней необходимо врачу любой специальности, поскольку в своей практике он может столкнуться с «пучковостью» редкой наследственной болезни в пределах обслуживаемого им района или контингента. Знание закономерностей и механизмов распространения генных болезней поможет врачу своевременно разработать меры профилактики (обследование на гетерогенность, генетическое консультирование и др.).

Ключевые слова и понятия

Виды генных мутаций у человека
Определение генных болезней
Полные и мозаичные формы болезней
Соматический и гонадный мозаицизм
Первичные эффекты мутантных аллелей
Корреляция генотип—фенотип
Фенотипические эффекты мутаций
Летальный эффект мутаций
Генокопии
Фенокопии
Нормокопии
Классификация генных болезней
Уровни патогенеза генных болезней
Примеры клеточного уровня патогенеза
Болезни накопления
Особенности клинической картины генных болезней
Возраст начала болезни
Прогредиентность клинической картины
Причины клинического полиморфизма
Проявления клинического полиморфизма
Болезни с экспансией триплетных повторов
Антиципация
Импринтинг на генном уровне
Генетическая гетерогенность
Межлокусная гетерогенность
Внутрилокусная гетерогенность
Генетические компаунды
Эпидемиология генных болезней
Мутационный процесс и болезни
Репродуктивная компенсация
Дрейф генов
Эффект родоначальника
Кровнородственные браки

Контрольно-обучающие вопросы

1. Действие мутантного гена при моногенной патологии проявляется:
а) только клиническими симптомами;
б) на клиническом, биохимическом и клеточном уровнях;
в) только на определённых этапах обмена веществ;
г) только на клеточном уровне.

2. Диагноз нейрофиброматоза ставится на основании:
а) характерной клинической картины и биохимического анализа;
б) клинической картины;
в) клинической картины, исследования гормонального профиля, биохимического анализа и патоморфологического исследования.

3. Этиологическими факторами моногенной наследственной патологии являются:
а) перенос участка одной хромосомы на другую;
б) изменение структуры ДНК;
в) взаимодействие генетических и средовых факторов;
г) мутации генов;
д) делеция, дупликация, транслокация участков хромосом;

4. Укажите вероятность повторного рождения больного ребёнка у супругов, имеющих больную девочку с фенилкетонурией:
а) 50%;
б) близка к нулю;
в) 75%;
г) 25%.

5. Диагноз синдрома Марфана ставится на основании:
а) жалоб больного и данных семейного анамнеза;
б) характерного сочетания клинических признаков;
в) биохимического анализа;
г) клинических симптомов, биохимического и патоморфологического исследований.

6. Классификация генных болезней возможна на основе:
а) возраста начала заболевания;
б) преимущественного поражения определённых систем и органов;
в) типа наследования;
г) характера мутации.

7. Диагноз муковисцидоза ставится на основании:
а) биохимического анализа мочи и крови;
б) данных осмотра офтальмологом, кардиологом и результатах параклинических методов исследования;
в) клинических симптомов, исследования концентрации ионов Na^+ и Cl^- в потовой жидкости;
г) характерных клинических симптомов, данных электромиографии и определения уровня креатининфосфокиназы в сыворотке крови.

8. Вероятность рождения в семье больного с адреногенитальным синдромом при условии, что сын (1-я беременность) имеет этот синдром, а девочка (2-я беременность) здорова, составляет:
а) 50%;
б) около нуля;
в) 25%;
г) 100%.

9. К внутрилокусной гетерогенности относятся:
а) мутации в разных генах;
б) существование нескольких мутантных аллелей одного гена;
в) сочетание двух аллелей одного гена с разными мутациями у конкретного больного.

10. Укажите характерные признаки синдрома Элерса–Данло:
а) гиперрастяжимость кожи;
б) повышенная ранимость кожи;
в) умственная отсталость;
г) пролапс митрального клапана.

11. Вероятность рождения больного ребёнка в семье, в которой мать больна фенилкетонурией, а отец гомозиготен по нормальному аллелю, составляет:
а) 50%;
б) около нуля;
в) 25%;
г) 100%.

12. Генные болезни обусловлены:
а) потерей участка хромосомы;
б) дупликацией части хромосомы;
в) потерей двух генов и более;
г) мутацией одного гена.

13. Диагноз мышечной дистрофии Дюшенна ставится на основании:
а) данных определения концентрации ионов Na^+ и Cl^- в потовой жидкости;
б) характерной неврологической симптоматики, времени начала и характера течения, определения уровня креатинфосфокиназы в сыворотке крови;

в) характерного внешнего вида, данных электрофизиологических исследований и молекулярно-генетических методов;
г) результатов гистологического исследования.

14. Вероятность рождения ребёнка с синдромом Марфана, если 1-й ребёнок имеет этот синдром, а родители здоровы, составляет примерно:
а) 50%;
б) около нуля;
в) 25%;
г) 75%.

15. Укажите факторы, определяющие клинический полиморфизм генных болезней:
а) множественность мутаций гена;
б) действие факторов окружающей среды;
в) наличие генов-модификаторов;
г) эффект дозы генов.

16. Укажите диагностические критерии муковисцидоза:
а) хронические бронхоэктазы, правостороннее расположение сердца, хронические синуситы;
б) грубые черты лица, кифосколиоз, деформация грудины, низкий рост, порок клапанов сердца, умственная отсталость;
в) рецидивирующие хронические пневмонии, нарушение функции поджелудочной железы, мальабсорбция, обильный зловонный стул;
г) задержка роста, множественный дизостоз, помутнение роговицы, повышенная экскреция гликозаминогликанов (мукополисахаридов) с мочой.

17. Укажите диагностические критерии нейрофиброматоза:
а) врождённый порок сердца и порок развития лучевой кости и её производных;
б) множественные пигментные пятна на коже, опухоли кожные, подкожные и по ходу нервных волокон, сколиоз, глиомы зрительного нерва;
в) себорейная аденома на щеках, депигментированные пятна, «кофейные» пятна, судороги, умственная отсталость;
г) анемия, гепатоспленомегалия, *башенный* череп, водянка плода.

18. Диагноз семейной гиперхолестеринемии ставится на основании:
а) семейного анамнеза;
б) клинической картины;
в) биохимического исследования крови;
г) гормонального исследования.

19. Синдром Марфана диагностирован у матери и её дочери от 2-й беременности. Какова вероятность повторного рождения ребёнка с синдромом Марфана:
а) 25%;
б) около нуля;
в) 100%;
г) 50%.

20. Распространённость моногенного заболевания считается высокой, если его частота составляет:
а) 1:100;
б) 1:5000;
в) 1:10 000;
г) 1:20 000;
д) 1:50 000.

21. Укажите диагностические критерии фенилкетонурии:
а) двойственное строение наружных половых органов, рвота, дегидратация;
б) прогрессирующие бледность и гипотрофия, спленомегалия, выступающие скулы и лобные бугры, *башенный* череп, анемия;
в) множественные пигментные пятна на коже, опухоли кожные, подкожные и по ходу нервных волокон;
г) отставание в психомоторном развитии, микроцефалия, гипопигментация волос и кожи.

22. Укажите характерные признаки синдрома Элерса–Данло:
а) гиперподвижность суставов;
б) варикозное расширение вен;
в) микроцефалия;
г) мышечная слабость;
д) грыжи.

23. Укажите критерии миодистрофии Дюшенна:
а) прогрессирующая мышечная слабость;
б) псевдогипертрофия икроножных мышц;
в) умственная отсталость;
г) повышение уровня креатинфосфокиназы в сыворотке крови.

24. Клинический полиморфизм моногенной наследственной патологии обусловлен:
а) действием мутантных аллелей на фоне различных генотипов;
б) полилокусной и/или полиаллельной детерминацией клинической картины болезни;

в) различной частотой генов в популяции;
г) близкородственным браком;
д) действием тератогенных факторов.

25. Диагноз адреногенитального синдрома ставится на основании:
а) клинической картины и определения уровня гормонов;
б) данных определения концентрации ионов Na^+ и Cl^- в потовой жидкости;
в) клинических симптомов, результатов цитогенетического анализа, параклинических методов исследования;
г) результатов молекулярно-генетических методов, биохимического анализа.

26. С какой частотой рождаются дети с муковисцидозом:
а) 1:700;
б) 1:2500;
в) 1:10 000;
г) 1:20 000.

27. Диагноз синдрома умственной отсталости с ломкой Х-хромосомой окончательно подтверждается на основании:
а) биохимических исследований мочи и крови;
б) электроэнцефалографии;
в) молекулярно-генетического анализа;
г) психологического тестирования;
д) семейного анамнеза.

28. Укажите диагностические критерии синдрома Марфана:
а) отставание в психомоторном развитии, микроцефалия, гипопигментация;
б) подвывих хрусталика, гиперподвижность суставов, воронкообразное вдавление грудины, высокий рост, аномальный рост зубов;
в) умственная отсталость, макроорхидизм, длинное лицо, высокий лоб, массивный подбородок, оттопыренные уши.

29. Вероятность рождения больного ребёнка в семье, в которой оба родителя являются гомозиготами по гену фенилкетонурии, составляет:
а) 25%;
б) 100%;
в) около нуля;
г) 50%.

30. Укажите диагностические критерии адреногенитального синдрома:
а) гипертелоризм, брахидактилия, крипторхизм, низкий рост, паховые грыжи, умеренная умственная отсталость;
б) гонады представлены яичками, наружные половые органы сформированы по женскому типу, недоразвитие вторичных половых признаков, кариотип 46,XY;
в) прогрессирующая вирилизация, ускоренное соматическое развитие, повышенная экскреция гормонов коры надпочечников;
г) умственная отсталость, макроорхидизм, оттопыренные уши, длинное лицо, массивный подбородок.

31. Какие заключения неверны?
а) Генетически летальными считаются только те заболевания, которые вызывают гибель индивида до достижения им пубертатного периода.
б) Мутантный ген, унаследованный от родителей, присутствует в организме внутриутробно и при рождении, поэтому все наследственные болезни являются врождёнными.
в) Если больной не имеет родственников с тем же заболеванием, маловероятно, что его болезнь наследственная.

32. Женщина с муковисцидозом — единственный случай заболевания в семье. Определите риск носительства мутантного гена для её
1) отца; 2) матери; 3) дочери; 4) внука; 5) брата; 6) племянников:
а) 100%;
б) 50%;
в) 67%;
г) 33%.

33. Выберите из списка термин, соответствующий приведённой ниже ситуации:
а) аллельная гетерогенность;
б) плейотропность;
в) вариабельная экспрессивность;
г) антиципация;
д) кровнородственные браки;
е) локусная гетерогенность.

1) 25-летняя дочь с атрофией и слабостью скелетных мышц 65-летнего мужчины с катарактой без симптомов миотонической дистрофии родила ребёнка с тяжёлой мышечной слабостью и задержкой развития.

2) При пестрой порфирии (аутосомно-доминантном нарушении биосинтеза порфирина) могут наблюдаться фоточувствительность кожи, боли в животе, периферическая нейропатия и эпизоды психических нарушений (психозы).

3)У сестры мужчины с тяжёлым сколиозом и множественными подкожными

нейрофибромами имеются плексиформные нейрофибромы, а у её 30-летнего сына обнаружены узелки Лиша и веснушчатость в подмышечных областях.

4) Редкая форма аутосомно-рецессивной недостаточности соматотропного гормона обнаруживается только в некоторых маленьких деревнях в Швейцарских Альпах.

5) Как нонсенс-мутации, так и делеции гена орнитин-транскарбамилазы обусловливают развитие летальной неонатальной гипераммониемии вследствие отсутствия орнитин-транскарбамилазы — важного печёночного фермента цикла мочевины.

6) Существуют как аутосомные, так и Х-сцепленные формы пигментного ретинита.

Not for sale !!!
For preview only !!!
If You like this book - buy it!

Scanned by Mykhaylo (molbiol@ukr.net)

ГЛАВА 5

ХРОМОСОМНЫЕ БОЛЕЗНИ

ОБЩИЕ ВОПРОСЫ

Хромосомные болезни — большая группа врождённых наследственных болезней, клинически характеризующихся множественными врождёнными пороками развития. В их основе лежат хромосомные или геномные мутации. Эти два разных типа мутаций для краткости объединяют общим термином «хромосомные аномалии».

Нозологическое выделение по меньшей мере трёх хромосомных болезней как клинических синдромов врождённых нарушений развития сделано до установления их хромосомной природы.

Наиболее часто встречающаяся болезнь, трисомия 21, клинически была описана в 1866 г. английским педиатром Л. Дауном. По его имени и названа эта болезнь — синдром Дауна. В дальнейшем причина синдрома не раз подвергалась генетическому анализу. Высказывались предположения о доминантной мутации, о врождённой инфекции, о хромосомной природе.

Первое клиническое описание синдрома моносомии по Х-хромосоме как отдельной формы болезни было сделано русским клиницистом Н.А. Шерешевским в 1925 г., а в 1938 г. Г. Тёрнер также описал этот синдром. По фамилии этих учёных моносомию по Х-хромосоме называют синдромом Шерешевского—Тёрнера. В зарубежной литературе в основном используют название «синдром Тёрнера», хотя никто не оспаривает открытие Н.А. Шерешевского.

Аномалии в системе половых хромосом у мужчин (трисомия XXY) как клинический синдром впервые описал Г. Клайнфелтер в 1942 г.

Эти три заболевания стали объектом первых клинико-цитогенетических исследований, проведённых в 1959 г. Расшифровка этиологии синдромов Дауна, Шерешевского—Тёрнера и Клайнфелтера открыла новую главу

в медицине — хромосомные болезни. В 60-х годах благодаря широкому развёртыванию цитогенетических исследований в клинике полностью сложилась клиническая цитогенетика. Была показана роль хромосомных и геномных мутаций в патологии человека, расшифрована хромосомная этиология многих синдромов врождённых пороков развития, определена частота хромосомных болезней среди новорождённых и при спонтанных абортах.

Наряду с изучением хромосомных болезней как врождённых состояний начались интенсивные цитогенетические исследования в онкологии, особенно при лейкозах. Роль хромосомных изменений в опухолевом росте оказалась очень значимой.

По мере совершенствования цитогенетических методов, особенно таких, как дифференциальная окраска и молекулярная цитогенетика, открывались новые возможности для обнаружения ранее не описанных хромосомных синдромов и для установления связи между кариотипом и фенотипом при небольших изменениях хромосом.

Благодаря интенсивному изучению хромосом человека и хромосомных болезней на протяжении 35—40 лет сложилось учение о хромосомной патологии, которая имеет большое значение в современной медицине. Данное направление в медицине включает в себя не только хромосомные болезни, но и патологию внутриутробного периода (спонтанные аборты, выкидыши), а также соматическую патологию (лейкозы, лучевая болезнь). Число описанных типов хромосомных аномалий приближается к 1000, из них более 100 форм имеют клинически очерченную картину и называются синдромами. Диагностика хромосомных аномалий необходима в практике врачей разных специальностей (генетик, акушер-гинеколог, педиатр, невропатолог, эндокринолог и др.). Во всех многопрофильных современных больницах (более 1000 коек) в развитых странах имеются цитогенетические лаборатории.

ЭТИОЛОГИЯ И КЛАССИФИКАЦИЯ

Этиологическими факторами хромосомной патологии являются все виды хромосомных мутаций и некоторые геномные мутации. Хотя последние в животном и растительном мире многообразны, у человека обнаружено только 3 типа геномных мутаций: тетраплоидия, триплоидия и анеуплоидия. При этом из всех вариантов анеуплоидий встречаются только трисомии по аутосомам, полисомии по половым хромосомам (три-, тетра- и пентасомии), а из моносомий встречается только моносомия X.

Что касается хромосомных мутаций, то у человека обнаружены все их типы (делеции, дупликации, инверсии, транслокации). С клинико-цитогенетической точки зрения **делеция** в одной из гомологичных хромосом означает нехватку участка или частичную моносомию по этому участку, а **дупликация** — избыток или частичную трисомию. Современные методы молекулярной цитогенетики позволяют выявлять мелкие делеции на уровне гена, и таким образом стирается грань между разделением генной и хромосомной патологии.

Если **транслокация реципрокная** (взаимная) без потери участков вовлечённых в неё хромосом, то она называется **сбалансированной**. Она, как и инверсия,

не вызывает патологических явлений у носителя. Однако в результате сложных механизмов кроссинговера и редукции числа хромосом при образовании гамет у носителей сбалансированных транслокаций и инверсий могут образовываться **несбалансированные гаметы**, т.е. гаметы с частичной дисомией, или с частичной нуллисомией, либо с той и другой аномалией из разных участков (в норме каждая гамета моносомна).

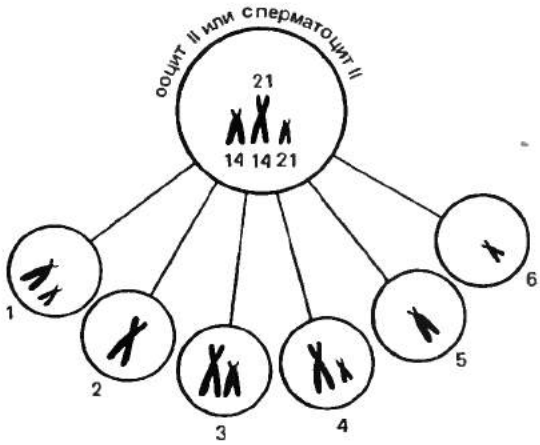


Рис. 5.1. Типы гамет у носителей робертсоновской транслокации 21\14. 1 — моносомия 14 и 21 (норма); 2 — моносомия 14 и 21 с робертсоновской транслокацией; 3 — дисомия 14 и моносомия 21; 4 — дисомия 21, моносомия 14; 5 — нуллисомия 21; 6 — нуллисомия 14.

Транслокация между двумя акроцентрическими хромосомами с потерей их коротких плеч приводит к образованию одной метацентрической хромосомы вместо двух акроцентрических. Такие транслокации называются робертсоновскими. Формально их носители имеют моносомию по коротким плечам двух акроцентрических хромосом. Однако такие носители здоровы, потому что потеря коротких плеч двух акроцентрических хромосом компенсируется работой таких же генов в остальных 8 акроцентрических хромосомах. У носителей робертсоновских транслокаций может образовываться 6 типов гамет (рис. 5.1), но нуллисомные гаметы должны приводить к моносомии по аутосомам в зиготе, а такие зиготы не развиваются.

Клиническая картина простых и транслокационных форм трисомии по акроцентрическим хромосомам одинаковая.

В случае концевых делеций в обоих плечах хромосомы возникает **кольцевая хромосома**. У индивида, унаследовавшего кольцевую хромосому от одного из родителей, будет частичная моносомия по двум концевым участкам хромосомы.

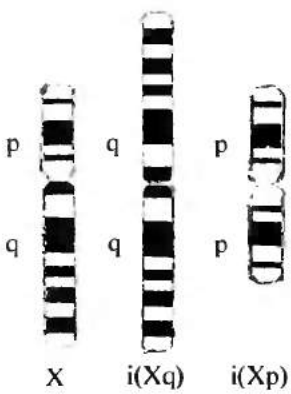


Рис. 5.2. Изохромосомы X по длинному [i(Xq)] и короткому [i(Xp)] плечу.

Иногда разрыв хромосомы проходит через центромеру. Каждое плечо, разъединённое после репликации, имеет две сестринские хроматиды, соединённые оставшейся частью центромеры. Сестринские хроматиды одного и того же плеча становятся плечами одной хромосомы (рис. 5.2). Со следующего митоза эта хромосома начинает реплицироваться и передаваться из клетки в клетку как самостоятельная единица наряду с остальным набором хромосом. Такие хромосомы называют **изохромосомами**. У них одинаковые по набору генов плечи. Каков бы ни был механизм образования изохромосом (он ещё полностью не выяснен), их наличие у индивида вызывает хромосомную патологию, потому что это одновременно и частичная мо-

носомия (по отсутствующему плечу), и частичная трисомия (по присутствующему плечу).

Недавно у человека обнаружено явление **однородительских дисомий**. У таких индивидов число хромосом по всем парам нормальное. Однако одна пара представлена хромосомами от одного и того же родителя. Это происходит следующим образом. Возникшая в процессе гаметогенеза дисомия в гамете по определённой хромосоме, возникшая за счёт нерасхождения хромосом, при оплодотворении приводит к трисомии. Однако по не ясным пока причинам третья хромосома может элиминироваться на ранних стадиях дробления. Если этой хромосомой будет хромосома из нормальной гаметы, то у зародыша останутся две хромосомы одного родителя.

Явление однородительских дисомий небезразлично для индивида. Во-первых, может происходить гомозиготизация по рецессивным патологическим генам, т.е. рецессивная болезнь будет получена от одного родителя. Во-вторых, по некоторым хромосомам однородительские дисомии приводят к синдромам или внутриутробной задержке роста плода. Примеры влияния однородительских дисомий на развитие индивида приведены в табл. 5.1.

В основе классификации хромосомной патологии лежат 3 принципа. Их соблюдение позволяет точно охарактеризовать форму хромосомной патологии у обследуемого индивида и её варианты.

Первый принцип — **характеристика хромосомной или геномной мутации** (триплоидия, простая трисомия по хромосоме 21, частичная моносомия и т.д.) с учётом конкретной хромосомы. Этот принцип можно назвать этиологическим.

Формы хромосомной патологии определяются типом геномной или хромосомной мутации, с одной стороны, и индивидуальной хромосомой — с другой. Нозологическое подразделение хромосомной патологии основывается, таким образом, на этиологическом и патогенетическом принципе: для каждой формы хромосомной патологии устанавливается, какая структура вовлечена в патологический процесс (хромосома, сегмент) и в чем состоит генетическое нарушение (недостаток или избыток хромосомного материала). Дифференциация хромосомной патологии на основании клинической картины не имеет существенного значения, поскольку при разных хромосомных аномалиях имеется большая общность нарушений развития.

Таблица 5.1. Однородительские дисомии человека, связанные с аномалиями фенотипа

Хромосома	Происхождение	Заболевание или синдром
6	Отцовское	Транзиторный неонатальный сахарный диабет
7	Материнское	Синдром Сильвера–Рассела
	Материнское	Внутриутробная задержка развития
11	Отцовское	Синдром Беквита–Видеманна
14	Материнское	Внутриутробная задержка развития, задержка физического и моторного развития, гипотония, преждевременное половое созревание
15	Материнское	Синдром Прадера–Вилли
	Отцовское	Синдром Ангельмана
16	Материнское	Внутриутробная задержка развития, связанная с ограниченным плацентарным мозаицизмом

Второй принцип — **определение типа клеток, в которых возникла мутация** (в гаметах или зиготе). Гаметические мутации ведут к полным формам хромосомных болезней. У таких индивидов все клетки несут унаследованную с гаметой хромосомную аномалию.

Если хромосомная аномалия возникает в зиготе или на ранних стадиях дробления (такие мутации называют соматическими в отличие от гаметических), то развивается организм с клетками разной хромосомной конституции (два типа и более). Такие формы хромосомных болезней называют **мозаичными**.

Для возникновения мозаичных форм, по клинической картине совпадающих с полными формами, необходимо иметь не менее 10% клеток с аномальным набором.

Третий принцип — **выявление поколения, в котором возникла мутация**: возникла ли она заново в гаметах здоровых родителей (спорадические случаи) или родители уже имели такую аномалию (наследуемые, или семейные, формы).

О **наследуемых хромосомных болезнях** говорят в тех случаях, когда мутация имеется в клетках родителя, в том числе и в гонадах. Это могут быть и случаи трисомии. Например, у индивидов с синдромами Дауна и трипло-Х образуются гаметы двух типов — нормальные и дисомные. Такое происхождение дисомных гамет — следствие вторичного нерасхождения, т.е. нерасхождения хромосом у индивида с трисомией. Бóльшая часть наследуемых случаев хромосомных болезней связана с наличием у здоровых родителей робертсоновских транслокаций, сбалансированных реципрокных транслокаций между двумя (реже более) хромосомами и инверсий. Клинически значимые хромосомные аномалии в этих случаях возникли в связи со сложными перестройками хромосом в процессе мейоза (конъюгация, кроссинговер).

Таким образом, для точной диагностики хромосомной болезни необходимо определить: 1) тип мутации; 2) вовлечённую в процесс хромосому; 3) форму (полная или мозаичная); 4) вид болезни (спорадический случай или наследуемая форма). Такая диагностика возможна только при цитогенетическом исследовании, проводимом у пациента, а иногда и у его родителей и сибсов.

ЭФФЕКТЫ ХРОМОСОМНЫХ АНОМАЛИЙ В ОНТОГЕНЕЗЕ

Хромосомные аномалии вызывают нарушение общего генетического баланса, той скоординированности в работе генов и системности регуляции, которые сложились в процессе эволюции каждого вида. Неудивительно, что патологические эффекты хромосомных и геномных мутаций проявляются на всех стадиях онтогенеза и, возможно, даже на уровне гамет, влияя на формирование последующих (особенно у мужчин).

Изучение первичных эффектов хромосомных аномалий началось в начале 60-х годов вскоре после открытия хромосомных болезней и продолжается до сих пор. Главные эффекты хромосомных аномалий проявляются в двух связанных между собой вариантах: летальности и врождённых пороках развития. Имеются убедительные свидетельства тому, что патологическая роль хромосомных аномалий начинает проявляться уже со стадии зиготы. Их летальный

эффект — один из главных факторов внутриутробной гибели, достаточно высокой у человека.

В полной мере выявить количественный вклад хромосомных аномалий в гибель зигот и бластоцист (первые 2 нед после оплодотворения) трудно, поскольку в этот период беременность ни клинически, ни лабораторно ещё не диагностируется. Однако некоторые прямые исследования бластоцист и результаты экстраполяций позволяют предположить, что 30—40% оплодотворенных яйцеклеток погибают на стадии зиготы — бластоцисты, т.е. до имплантации и, следовательно, до лабораторной или клинической диагностики беременности. В этих случаях речь идёт о резком нарушении ранних морфогенетических процессов (до гаструляции и формирования зародышевых листков). Такие случаи ранней остановки развития можно объяснить тем, что нарушение геномного баланса вследствие развития какой-то определённой формы хромосомной аномалии приводит к дискоординации включения и выключения генов на соответствующей стадии развития (временной фактор) или в соответствующем месте бластоцисты (пространственный фактор). Это вполне понятно. Поскольку в процессах развития на ранних стадиях участвует примерно 1000 генов, локализованных во всех хромосомах, хромосомная аномалия нарушает взаимодействие генов и инактивирует какие-то конкретные процессы развития (межклеточные взаимодействия, дифференцировка клеток и др.).

Многочисленные цитогенетические исследования материала спонтанных абортов, выкидышей и мертворождённых позволяют объективно судить об эффектах разных типов хромосомных аномалий во внутриутробном периоде индивидуального развития. Летальный или дизморфогенетический эффект хромосомных аномалий обнаруживается на всех стадиях внутриутробного онтогенеза (имплантация, эмбриогенез, органогенез, рост и развитие плода). Суммарный вклад хромосомных аномалий во внутриутробную гибель (после имплантации) у человека составляет 45%. При этом чем раньше прерывается беременность, тем вероятнее, что это обусловлено аномалиями развития эмбриона, вызванными хромосомным дисбалансом. У 2—4-недельных абортусов (эмбрион и его оболочки) хромосомные аномалии обнаруживают в 60—70% случаев. В I триместре беременности хромосомные аномалии встречаются у 50% абортусов. У плодов-выкидышей II триместра такие аномалии находят в 25—30% случаев, а у плодов, погибших после 20 нед беременности, в 7% случаев.

Наиболее тяжёлые формы по дисбалансу хромосомного набора встречаются у ранних абортусов. Это полиплоидии (25%), полные трисомии по аутосомам (50%). Трисомии по некоторым аутосомам (1, 5, 6, 11, 19) встречаются крайне редко даже у элиминированных эмбрионов и плодов, что свидетельствует о большой морфогенетической значимости этих аутосом. Данные аномалии прерывают развитие в доимплантационном периоде или нарушают гаметогенез.

Высокая морфогенетическая значимость аутосом ещё более отчётливо выражена при полных аутосомных моносомиях. Последние редко обнаруживаются даже в материале ранних спонтанных абортов из-за раннего летального эффекта такого дисбаланса.

Среди перинатально погибших плодов частота хромосомных аномалий составляет 6%. В этих случаях летальные эффекты сочетаются с врождёнными пороками развития, а точнее, реализуются через пороки. Практически все хро-

мосомные аномалии (кроме сбалансированных) ведут к врождённым порокам развития. Более тяжёлые их формы (а это зависит от типа хромосомной аномалии) приводят к более раннему прерыванию беременности.

Роль хромосомных и геномных мутаций не ограничивается только их влиянием на развитие патологических процессов в ранних периодах онтогенеза (незачатие, спонтанный аборт, мертворождение, хромосомная болезнь). Их эффекты прослеживаются в течение всей жизни.

Хромосомные аномалии, возникающие в соматических клетках в постнатальном периоде, могут вызывать различные последствия: остаться нейтральными для клетки, обусловить гибель клетки, активировать деление клетки, изменить функцию. Хромосомные аномалии возникают в соматических клетках постоянно с невысокой частотой (около 2%). В норме такие клетки элиминируются иммунной системой, если они проявляют себя чужеродно. Однако в некоторых случаях (активация онкогенов при транслокациях, делециях) хромосомные аномалии являются причиной злокачественного роста. Например, транслокация между хромосомами 9 и 22 вызывает миелолейкоз. Облучение и химические мутагены индуцируют хромосомные аберрации. Такие клетки гибнут, что наряду с действием других факторов способствует развитию лучевой болезни, аплазии костного мозга. Имеются экспериментальные доказательства накопления клеток с хромосомными аберрациями в процессе старения.

ПАТОГЕНЕЗ

Несмотря на хорошую изученность клиники и цитогенетики хромосомных болезней, их патогенез даже в общих чертах ещё неясен. Не разработана общая схема развития сложных патологических процессов, обусловленных хромосомными аномалиями и приводящих к появлению сложнейших фенотипов хромосомных болезней. Ключевое звено в развитии хромосомной болезни ни при одной форме не выявлено. Некоторые авторы предполагают, что такое звено — «несбалансированность генотипа» или «нарушение общего генного баланса». Однако такое определение ничего конструктивного не даёт. Несбалансированность генотипа — условие, а не звено патогенеза, она должна реализовываться через какие-то специфические биохимические или клеточные механизмы в фенотип (клиническую картину) болезни.

Систематизация данных о механизмах нарушений при хромосомных болезнях показывает, что при любых трисомиях и частичных моносомиях можно выделить 3 типа генетических эффектов: специфические, полуспецифические и неспецифические.

Специфические эффекты должны быть связаны с изменением числа структурных генов, кодирующих синтез белка (при трисомии их число увеличивается, при моносомии уменьшается). Многочисленные попытки найти специфические биохимические эффекты подтвердили это положение лишь для немногих генов или их продуктов. При трисомии 21 обнаружено 50% повышение активности супероксиддисмутазы (ген локализован в хромосоме 21). Подобный «эффект дозы гена» выявлен для нескольких десятков генов при трисомиях по разным хромосомам.

Однако биохимическое изучение фенотипа хромосомных болезней пока не привело к пониманию путей патогенеза возникающих вследствие хромосомных аномалий врождённых нарушений морфогенеза в широком смысле слова. Обнаруженные биохимические отклонения пока трудно связать с фенотипическими характеристиками болезней на органном и системном уровнях. Изменение числа аллелей гена не всегда вызывает пропорциональное изменение продукции соответствующего белка. При хромосомной болезни всегда существенно меняется активность других ферментов или количество белков, гены которых локализованы на не вовлечённой в дисбаланс хромосоме. Ни в одном случае не обнаружено белка-маркёра при хромосомных болезнях.

Полуспецифические эффекты при хромосомных болезнях могут быть обусловлены изменением числа генов, и в норме представленных в виде многочисленных копий. К таким генам относятся гены рибосомных и транспортных РНК, гистоновых и рибосомных белков, сократительных белков актина и тубулина. Эти белки в норме контролируют ключевые этапы метаболизма клетки, процессов её деления, межклеточных взаимодействий. Каковы фенотипические эффекты дисбаланса этой группы генов, как компенсируется их недостаток или избыток, пока неизвестно.

Неспецифические эффекты хромосомных аномалий связывают с изменённым содержанием гетерохроматина в клетке. Важная роль гетерохроматина в клеточных делениях, клеточном росте и других биологических функциях не вызывает сомнений. Таким образом, неспецифические и частично полуспецифические эффекты приближают нас к клеточным механизмам патогенеза, безусловно, играющим важнейшую роль при врождённых пороках развития.

Большой фактический материал позволяет провести сопоставление клинического фенотипа болезни с цитогенетическими изменениями (фенокариотипические корреляции).

Общее для всех форм хромосомных болезней — **множественность поражения**. Это черепно-лицевые дизморфии, врождённые пороки развития внутренних органов и частей тела, замедленные внутриутробные и постнатальные рост и развитие, отставание психического развития, нарушения функций нервной, эндокринной и иммунной систем. При каждой форме хромосомных болезней наблюдается 30—80 различных отклонений от нормы, как бы перекрывающих формы. Ряд хромосомных болезней характеризуется лишь определённым сочетанием отклонений в развитии, а не специфическими пороками, что и используется в клинической и патологоанатомической диагностике.

Патогенез хромосомных болезней развёртывается в раннем внутриутробном и продолжается в постнатальном периоде. Множественные врождённые пороки развития как главное фенотипическое проявление хромосомных болезней формируются в раннем эмбриогенезе, поэтому к периоду постнатального онтогенеза все основные пороки развития уже налицо (кроме пороков развития половых органов). Раннее и множественное поражение систем организма объясняет некоторую общность клинической картины разных хромосомных болезней.

Фенотипическое проявление хромосомных аномалий, т.е. формирование клинической картины, зависит от следующих главных факторов: 1) индивидуальности вовлечённой в аномалию хромосомы или её участка (специфический

набор генов); 2) типа аномалии (трисомия, моносомия; полная, частичная); 3) размера недостающего (при делеции) или избыточного (при частичной трисомии) материала; 4) степени мозаичности организма по аберрантным клеткам; 5) генотипа организма; 6) условий среды (внутриутробная или постнатальная).

Степень отклонений в развитии организма зависит от качественной и количественной характеристики унаследованной хромосомной аномалии. При исследовании клинических данных у человека полностью подтверждается доказанная у других видов относительно невысокая биологическая ценность гетерохроматиновых районов хромосом. Полные трисомии у живорождённых наблюдаются только по тем аутосомам, которые богаты гетерохроматином (8, 9, 13, 18, 21). Так же объясняется полисомия (до пентасомии) по половым хромосомам, в которой Y-хромосома имеет мало генов, а добавочные X-хромосомы бывают гетерохроматинизированы.

Клиническое сопоставление полных и мозаичных форм болезни показывает, что мозаичные формы протекают в среднем легче, что, по-видимому, объясняется присутствием нормальных клеток, частично компенсирующих генетический дисбаланс. В индивидуальном прогнозе тяжести течения заболевания прямой связи между соотношением аномальных и нормальных клонов не обнаруживается.

По мере изучения фено- и кариотипических корреляций при разных «протяжённостях» хромосомной мутации выясняется, что наиболее специфические для того или иного синдрома проявления обусловлены отклонениями в содержании сравнительно небольших сегментов хромосом. Дисбаланс по значительному объёму хромосомного материала делает клиническую картину более неспецифичной. Так, специфические клинические симптомы синдрома Дауна имеют место при трисомии по сегменту длинного плеча хромосомы 21q22.1. Для развития синдрома кошачьего крика при делециях короткого плеча аутосомы 5 наиболее важна средняя часть сегмента (5p15). Характерные черты синдрома Эдвардса связаны с трисомией сегмента хромосомы 18q11.

Клинический полиморфизм каждой хромосомной болезни в общей форме обусловлен генотипом организма и условиями среды. Вариации в проявлениях патологии могут быть очень широкими: от летального эффекта до незначительных отклонений в развитии. Так, 60–70% случаев трисомии 21 заканчиваются гибелью во внутриутробном периоде, в 30% случаев рождаются дети с синдромом Дауна с широко варьирующими клиническими проявлениями. Моносомия по X-хромосоме среди новорождённых (синдром Шерешевского–Тёрнера) — примерно 10% всех моносомных по X-хромосоме зародышей (остальные погибают), а если учитывать ещё доимплантационную гибель зигот X0, то живорождённые дети с синдромом Шерешевского–Тёрнера составляют только 1%.

Несмотря на недостаточное понимание закономерностей патогенеза хромосомных болезней в целом, некоторые звенья общей цепи событий в развитии отдельных форм уже известны и их количество постоянно увеличивается.

КЛИНИКО-ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ НАИБОЛЕЕ РАСПРОСТРАНЕННЫХ ХРОМОСОМНЫХ БОЛЕЗНЕЙ

Синдром Дауна

Синдром Дауна, трисомия 21, — наиболее изученная хромосомная болезнь. Частота синдрома Дауна среди новорождённых равна 1:700—1:800, не имеет какой-либо временно́й, этнической или географической разницы у родителей одинакового возраста. Частота рождения детей с синдромом Дауна зависит от возраста матери и в меньшей мере от возраста отца (рис. 5.3).

С возрастом существенно возрастает вероятность рождения детей с синдромом Дауна. Так, в возрасте 45 лет она составляет около 3%. Высокая частота детей с синдромом Дауна (около 2%) наблюдается у рано рожающих женщин (до 18 лет). Следовательно, для популяционных сравнений частоты рождения детей с синдромом Дауна надо принимать во внимание распределение рожающих женщин по возрасту (доля женщин, рожающих после 30—35 лет, среди всех рожающих). Это распределение меняется иногда в течение 2—3 лет для одного и того же населения (например, при резком изменении экономической ситуации в стране). В связи с уменьшением в 2 раза числа женщин, рожающих после 35 лет, в последние 15 лет в Белоруссии и России число детей с синдромом Дауна снизилось на 17—20%. Увеличение частоты с увеличением материнского возраста известно, но в то же время необходимо понимать, что большинство детей с синдромом Дауна рождены матерями, возраст которых младше 30 лет. Это связано с большим числом беременностей в этой возрастной группе по сравнению со старшей группой.

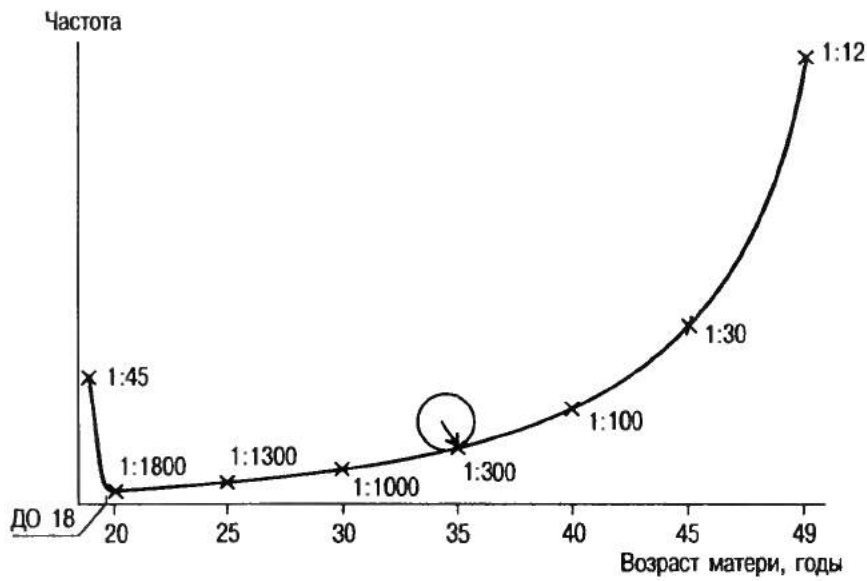


Рис. 5.3. Зависимость частоты рождения детей с синдромом Дауна от возраста матери.

В литературе описана «пучковость» рождения детей с синдромом Дауна в определённые промежутки времени в некоторых странах (городах, провинциях). Эти случаи можно объяснить скорее стохастическими колебаниями спонтанного уровня нерасхождения хромосом, чем воздействием предполагаемых этиологических факторов (вирусная инфекция, низкие дозы радиации, хлорофос).

Цитогенетические варианты синдрома Дауна разнообразны. Однако основную долю (94–95%) составляют случаи простой полной трисомии 21 как следствие нерасхождения хромосом в мейозе. При этом материнский вклад нерасхождения в эти гаметические формы болезни составляет 80%, а отцовский — только 20%. Причины такой разницы неясны. Небольшая (около 2%) доля детей с синдромом Дауна имеет мозаичные формы (47+21/46). Примерно 3–4% больных с синдромом Дауна имеют транслокационную форму трисомии по типу робертсоновских транслокаций между акроцентриками (D/21 и G/21). Почти 50% транслокационных форм наследуется от родителей-носителей и 50% — транслокации, возникшие de novo.

Соотношение мальчиков и девочек среди новорождённых с синдромом Дауна составляет 1:1.

Клиническая симптоматика синдрома Дауна разнообразна: это и врождённые пороки развития, и нарушения постнатального развития нервной системы, и вторичный иммунодефицит и др. Дети с синдромом Дауна рождаются в срок, но с умеренно выраженной пренатальной гипоплазией (на 8–10% ниже средних величин). Многие симптомы синдрома Дауна заметны при рождении, в последующем они проявляются более чётко. Квалифицированный педиатр ставит правильный диагноз синдрома Дауна в родильном доме не менее чем в 90% случаев. Из черепно-лицевых дизморфий отмечаются монголоидный разрез глаз (по этой причине синдром Дауна долго называли монголоидизмом), круглое уплощённое лицо, плоская спинка носа, эпикант, крупный (обычно высунутый) язык, брахицефалия, деформированные ушные раковины (рис. 5.4).



Рис. 5.4. Дети разного возраста с характерными чертами синдрома Дауна (брахицефалия, круглое лицо, макроглоссия и открытый рот, эпикант, гипертелоризм, широкая переносица, «карпий рот», косоглазие).



Рис. 5.5. Резкая гипотония.



Рис. 5.6. Ладони взрослого мужчины с синдромом Дауна (усиленная морщинистость, на левой руке четырёхпальцевая, или «обезьянья», складка).

На трёх рисунках представлены фотографии детей разного возраста, и у всех имеются характерные черты и признаки дизэмбриогенеза. Характерна мышечная гипотония в сочетании с разболтанностью суставов (рис. 5.5). Часто встречаются врождённый порок сердца, клинодактилия, характерные изменения дерматоглифики (четырёхпальцевая, или «обезьянья», складка на ладони — рис. 5.6, две кожные складки вместо трёх на мизинце, высокое положение трирадиуса и др.). Пороки ЖКТ наблюдаются редко. Частота какого-либо симптома в 100% случаев, кроме низкого роста, не отмечена. В табл. 5.2 и 5.3 представлена частота внешних признаков синдрома Дауна и основных врождённых пороков внутренних органов.

Диагноз синдрома Дауна ставится на основании частоты

Таблица 5.2. Наиболее частые внешние признаки синдрома Дауна (по Г. И. Лазюку с доп.)

Порок или признак	Частота, % общего числа больных
Мозговой череп и лицо	98,3
Брахицефалия	81,1
Монголоидный разрез глазных щелей	79,8
Эпикант	51,4
Плоская спинка носа	65,9
Узкое нёбо	58,8
Большой высунутый язык	?
Деформированные ушные раковины	43,2
Костно-мышечная система, конечности	100,0
Низкий рост	100,0
Деформация грудной клетки	26,9
Короткие и широкие кисти	64,4
Клинодактилия мизинца	56,3
Укороченная средняя фаланга V пальца кисти с одной сгибательной складкой	?
Четырёхпальцевая складка на ладони	40,0
Сандалевидная щель	?
Глаза	72,1
Пятна Брашфилда	68,4
Помутнение хрусталика	32,2
Косоглазие	?

Таблица 5.3. Основные врождённые пороки внутренних органов при синдроме Дауна (по Г. И. Лазюку с дополнениями)

Поражённая система и порок	Частота, % общего числа больных
Сердечно-сосудистая система	53,2
Дефект межжелудочковой перегородки	31,4
Дефект межпредсердной перегородки	24,3
Открытый атриовентрикулярный канал	?
Аномалии крупных сосудов	23,1
Органы пищеварения	15,3
Атрезия или стеноз двенадцатиперстной кишки	6,6
Атрезия пищевода	0,9
Атрезия прямой кишки и ануса	1,1
Мегаколон	1,1
Мочевая система (гипоплазия почек, гидроуретер, гидронефроз)	5,9

сочетания нескольких симптомов (*см.* табл. 5.2 и 5.3). Следующие **10 признаков** наиболее важны **для постановки диагноза**, наличие 4–5 из которых достоверно указывает на синдром Дауна: 1) уплощение профиля лица (90%); 2) отсутствие сосательного рефлекса (85%); 3) мышечная гипотония (80%); 4) монголоидный разрез глаз (80%); 5) избыток кожи на шее (80%); 6) разболтанность суставов (80%); 7) диспластичный таз (70%); 8) диспластичные (деформированные) ушные раковины (40%); 9) клинодактилия мизинца (60%); 10) четырёхпальцевая сгибательная складка (поперечная линия) на ладони (40%). Большое значение для диагностики имеет динамика физического и умственного развития ребёнка. При синдроме Дауна и то и другое задерживается. Рост взрослых больных на 20 см ниже среднего. Задержка в умственном развитии достигает имбецильности, если не применяются специальные методы обучения. Дети с синдромом Дауна ласковые, внимательные, послушные, терпеливые при обучении. Коэффициент умственного развития (IQ) у разных детей широко варьирует (от 25 до 75).

Реакция детей с синдромом Дауна на факторы окружающей среды часто патологическая в связи со слабым клеточным и гуморальным иммунитетом, снижением репарации ДНК, недостаточной выработкой пищеварительных ферментов, ограниченными компенсаторными возможностями всех систем. По этой причине дети с синдромом Дауна часто болеют пневмониями, тяжело переносят детские инфекции. У них отмечается недостаток массы тела, выражен авитаминоз.

Врождённые пороки внутренних органов, сниженная приспособленность детей с синдромом Дауна часто приводят к летальному исходу в первые 5 лет. Следствием изменённого иммунитета и недостаточности репарационных систем (для повреждённой ДНК) являются лейкозы, часто встречающиеся у больных с синдромом Дауна.

Дифференциальная диагностика проводится с врождённым гипотиреозом, другими формами хромосомных аномалий. Цитогенетическое исследование у детей показано и при подозрении на синдром Дауна, и при клинически установленном диагнозе, поскольку цитогенетическая характеристика пациента необходима для прогноза здоровья будущих детей у родителей и их родственников.

Этические проблемы при синдроме Дауна многоплановы. Несмотря на повышение риска рождения ребёнка с синдромом Дауна и другими хромосом-

ными синдромами, врач должен избегать прямых рекомендаций по планированию беременности у женщин старшей возрастной группы, так как возрастной риск остаётся достаточно низким, особенно с учётом возможностей пренатальной диагностики. Неудовлетворённость у пациентов часто вызывает форма сообщения о синдроме Дауна у ребёнка. Поставить диагноз синдрома Дауна по фенотипическим признакам обычно можно немедленно после родоразрешения. Врач, пытающийся отказаться от установления диагноза до исследования кариотипа, может потерять уважение родственников ребёнка. Важно сообщить родителям по крайней мере о ваших подозрениях как можно скорее после родоразрешения. Нецелесообразно полностью информировать родителей ребёнка с синдромом Дауна немедленно после родоразрешения. Нужно дать достаточно сведений, чтобы ответить на их немедленные вопросы и поддерживать их до того дня, когда станет возможно более детальное обсуждение. Немедленная информация должна включать объяснение этиологии синдрома для исключения взаимных обвинений супругов и описание исследований и процедур, необходимых для того, чтобы полностью оценить здоровье ребёнка.

Полное обсуждение диагноза нужно провести, как только родители, по крайней мере частично, оправятся от стресса родоразрешения, обычно в пределах 1-х суток. К этому времени у них возникает комплекс вопросов, на которые необходимо отвечать точно и определённо. На эту встречу приглашают обоих родителей. В этот период ещё слишком рано нагружать родителей всей информацией о заболевании, так как эти новые и сложные понятия требуют времени для восприятия.

Не пытайтесь делать прогнозы. Бесполезно пробовать с точностью предвидеть будущее любого ребёнка. Древние мифы типа «по крайней мере он будет всегда любить и наслаждаться музыкой» непростительны. Важно отметить, что способности каждого ребёнка развиваются индивидуально.

Лечебная помощь детям с синдромом Дауна многопланова и неспецифична. Врождённые пороки сердца устраняют оперативно. Постоянно проводится общеукрепляющее лечение. Питание должно быть полноценным. Необходимы внимательный уход за больным ребёнком, защита от действия вредных факторов окружающей среды (простуда, инфекции). Многие больные с трисомией 21 теперь способны вести самостоятельную жизнь, овладевают несложными профессиями, создают семьи.

Пример развёрнутой клинической характеристики синдрома Дауна

Период новорождённости

Немедленно после родоразрешения ребёнка полностью обследуют, чтобы подтвердить диагноз и выявить все неотложные медицинские проблемы. В большинстве ситуаций необходима соответствующая консультация педиатра.

Сердечно-сосудистая система

Врождённый порок сердца, обычно в форме эндокардиальных дефектов, отмечается у 40% новорождённых и должен быть исключен эхокардиографическим скринингом вскоре после рождения, поскольку такие пороки трудно

обнаружить. Встречаются также септальные дефекты и тетрада Фалло. Обнаружение серьёзных врождённых пороков развития часто диктует необходимость хирургического вмешательства. Важно подчеркнуть, что ребёнку с синдромом Дауна требуется точно такое же медицинское и хирургическое лечение, как и ребёнку без хромосомного нарушения.

Серьёзный врождённый порок сердца остаётся главной причиной смерти детей с синдромом Дауна, несмотря на прогресс в хирургическом лечении. При отсутствии врождённого сердечного дефекта большинство пациентов могут дожить до 6-го десятилетия.

ЖКТ

Наиболее частое врождённое расстройство ЖКТ, сочетающееся с синдромом Дауна, — атрезия двенадцатиперстной кишки, хотя описаны и пилорический стеноз, болезнь Хиршспрунга и трахеоглоточный свищ. Хирургическое вмешательство и в этом случае должно быть произведено независимо от хромосомного нарушения. Общая частота пороков развития ЖКТ — приблизительно 12%.

Зрение

У 3% новорождённых с синдромом Дауна имеются плотные врождённые катаракты, которые должны быть рано удалены. Также более часто встречается глаукома.

Вскармливание

Гипотония — постоянный симптом у новорождённых с синдромом Дауна. Эта слабость может мешать грудному вскармливанию, и, возможно, должен быть привлечен опытный консультант по лактации, чтобы гарантировать, что процесс успешен. Вскармливание имеет тенденцию занимать больше времени, и могут быть проблемы приложения к груди из-за выступающего языка. У некоторых новорождённых не поддерживается необходимая температура тела и они могут нуждаться в дополнительном пеленании во время кормления. Более часты запоры из-за гипотонической мускулатуры кишечника.

Врождённый гипотиреоз

Это заболевание несколько более распространено среди новорождённых с синдромом Дауна. Его обнаруживают при массовом скрининге, выполняемом всем новорождённым.

Врождённый вывих бедра

Общая мышечная слабость и гипотония увеличивают частоту вывиха бедра, хотя истинный врождённый вывих весьма редок. На это необходимо обратить дополнительное внимание в ходе обычного обследования новорождённого.

Грудной возраст

Как только проведены все неотложные медицинские мероприятия и успешно начато вскармливание, родители могут взять новорождённого домой. Если участковый (семейный) врач не привлекался во время пребывания больного в стационаре, ему необходимо рано войти в контакт с семьёй, важно провести оценку начального медицинского состояния ребёнка. Этот «хороший педиатрический осмотр» означает, что врач не должен оказаться впервые перед незнакомым и очевидно больным ребёнком несколькими месяцами позже.

Медицинское обслуживание на 1-м году жизни включает постоянное наблюдение с учётом проблем, выявленных в периоде новорождённости, а также обследования для выявления приобретённых проблем, типа нарушений слуха или зрения. Ранний и регулярный контакт с соответствующими опытными консультантами должен начаться уже на 1-м году жизни.

Судорожные приступы более часты у детей с синдромом Дауна (приблизительно 10%) и могут возникать с раннего возраста. По характеру они обычно тонические или клонические. Люди с синдромом Дауна имеют сниженный клеточный иммунитет, поэтому дети, вероятно, перенесут больше инфекционных болезней дыхательных путей. Нарушения проходимости верхних дыхательных путей также более часты из-за гипертрофии миндалин и аденоидов. С изменениями в иммунитете также связано увеличение частоты лейкозов у людей с синдромом Дауна, хотя эта связь неясна.

В практическом смысле снижение иммунитета имеет небольшое значение. В обычное время должна быть начата нормальная программа прививок.

Теперь повсеместно принята практика «раннего вмешательства» как имеющая выгоды для ребёнка и семьи. Это означает домашнее или стационарное лечение поражённого ребёнка с очень раннего возраста с участием врачей-специалистов, физиотерапевтов и логопедов. Родители также должны участвовать в лечении ребёнка. Родители должны понимать, что официальная программа помощи предпочтительнее так называемых маргинальных врачей, которые могут истощать родительские ресурсы без видимых результатов.

Детство

По мере роста ребёнка в дошкольном периоде становится очевидным, что развитие в целом запаздывает. Физические параметры будут отставать от нормы из-за гипотонии и общей слабости, речь, вероятно, будет затруднена и может быть поздняя социальная адаптация. Психометрическая оценка показывает, что у большинства детей с синдромом Дауна интеллектуальное функционирование повреждёно умеренно, но возможный диапазон интеллектуального дефекта огромен. В это время полезно помочь родителям в осознании того, что для этого ребёнка являются уместными другие параметры и что сравнение развития ребёнка с сибсами (братьями и сёстрами) не окажет большой помощи. Сравнение с другими родителями детей с синдромом Дауна полезно, но нужно помнить, что каждый ребёнок развивается по-своему. Важно не делать слишком много предсказаний относительно того, насколько хорошо и быстро ребёнок разовьется, и строить своё поведение на основе сдержанного оптимизма и разумных ожиданий, как это касается всех детей. К этому времени должны хорошо развиться пожизненные отношения практикующего врача с ребёнком. Хорошее знание врачом того, что является нормальным для такого ребёнка, позволит рано распознать любые проблемы со здоровьем, особенно в отношении более частых при этом состоянии болезней. Кроме того, однако, проницательный врач будет помнить, что у ребёнка с синдромом Дауна могут возникнуть те же проблемы, что и у любого другого, и что не все симптомы будут вызваны этим синдромом.

Подход практикующего врача к ребёнку с синдромом Дауна должен быть точно таким же, как к любому другому ребёнку: дружественный, неугрожающий и диалоговый. Родители — обычно неоценимые источники информации относительно ребёнка и после нескольких лет тяжёлой и кропотливой работы станут верными защитниками и «борцами с бюрократией». Их беспокойства должны быть рассмотрены с должным вниманием.

Будучи вовлечёнными в ранние дошкольные программы, большинство детей с синдромом Дауна хорошо подготовлены для поступления в основное обучение в обычное время. Задача врача — поддержать родителей в принятии их решения и устранить любые медицинские проблемы, которые могут возникать при выборе школы.

Врождённый порок сердца

Серьёзные пороки развития, которые не могут быть полностью вылечены, остаются главной причиной смерти в детстве. Необходимо поддерживать тесную связь с педиатром-кардиологом.

Сенсорный дефицит

Существенные ухудшения слуха встречаются у большинства детей с синдромом Дауна. Рекомендуются ежегодная аудиометрия и консультация специалиста.

Также часто встречается ухудшение зрения из-за нарушений рефракции или косоглазия, и детей должен ежегодно осматривать офтальмолог. Часто развиваются катаракты, но обычно вне визуальной оси.

Гипотиреоз

В связи с высокой частотой (до 30%) гипотиреоз должен быть исключен на основе стандартной скрининговой процедуры. Хотя в большинстве случаев заболевание развивается в подростковом периоде, детям более ранних возрастов рекомендуется биохимической скрининг 1 раз в 2 года. Если обнаружены любые признаки болезни щитовидной железы, необходимо раннее обследование и лечение.

Атлантоаксиальная неустойчивость

До 15% детей с синдромом Дауна имеет рентгенологическое подтверждение неустойчивости атлантоаксиального соединения, но только в небольшой части случаев это приводит к сдавлению спинного мозга с неврологической симптоматикой. Возникает вопрос: необходимо ли массовое рентгенологическое обследование всем людям с синдромом Дауна и если да, то в каком возрасте? Когда неустойчивость обнаружена, служит ли это показанием для ограничения спортивных занятий и местных воздействий в попытке предотвратить редкое осложнение повреждения спинного мозга? У людей с синдромом Дауна иногда трудно обнаружить тонкие неврологические симптомы и может потребоваться хирургическое вмешательство для стабилизации этой области.

На настоящий момент мнения сходятся в пользу рентгенологического скрининга перед поступлением в школу, главным образом чтобы убедить родителей подавляющего большинства детей в отсутствии у последних неустойчивости атлантоаксиального соединения. Если найдены неустойчивость или анатомические расстройства, то рекомендации должны быть достаточно осторожными, чтобы гарантировать, что потенциальные воздействия соответственно изменены, но без излишнего ограничения ребёнка. Необходимо неврологическое наблюдение.

Физическое развитие

Физическое развитие у детей с синдромом Дауна неизменно задержано, и для точного контроля необходимо использовать модифицированные процентильные диаграммы роста и массы тела. Тенденция к ожирению требует специального внимания в этой группе детей к здоровой диете и занятиям лечебной физкультурой.

Стоматологическая профилактика

У детей с синдромом Дауна часто маленькие и деформированные зубы. Чтобы гарантировать адекватный зубной ряд для взрослой жизни, требуются ранние и частые осмотры зубов начиная со 2-го года жизни.

Пубертатный период

У ребенка с синдромом Дауна также наступает гормональная перестройка, которая обычно сопровождает пубертатный период. Все обычные трудности и проблемы этой потенциально трудной стадии развития должна быть рассмотрены. Это включает проблемы подростка, пытающегося установить свою собственную идентичность, найти своё место в жизни и преследующего свои собственные интересы.

Инвалиды — половые существа, и лица с синдромом Дауна не являются исключением. Серьёзная ошибка — поддержание стереотипа рассматривать людей с синдромом Дауна как «счастливых вечных детей». Подростки с синдромом Дауна подчинены тем же самым желаниям и эмоциям, как остальные, хотя они часто больше страдают в их выражении.

Определённые медицинские состояния нуждаются во внимании врача.

Менструация и различие полов (сексуальность)

Менархе у девушек с синдромом Дауна обычно только слегка задержано. Менструации обычно устанавливаются регулярные, и, хотя большинство циклов будут ановуляторными, должна предполагаться беременность. В мировой литературе имеются описания около 30 случаев беременности у женщин с синдромом Дауна.

Имеется множество описаний женщин с синдромом Дауна, менструации и плодовитость которых регулировались с помощью медикаментозной терапии типа прогестерона или хирургического вмешательства. Недостаточное внимание уделяется просвещению женщин с синдромом Дауна по гигиене, половым отношениям и контрацепции. Экстирпация матки не защищает против полового злоупотребления, особенно когда женщины с синдромом Дауна бросаются в глаза многим, как послушные и беспомощные. Специальное обучение позволило этим женщинам принимать решения относительно контрацепции, основанной на соответствующей информации от опытных консультантов.

Трудно оправдать подавление менструаций или стерилизацию, если не имеется существенных медицинских показаний. Большинство государств имеют законодательство, обеспечивающее защиту умственно неполноценных взрослых через систему опекунства.

Юноши с синдромом Дауна обычно испытывают те же самые половые влечения и расстройства, как их сверстники. Гениталии у них обычно маленькие

и слаборазвитые, хотя это не обязательно. Некоторые мужчины имеют трудности в достижении полной эрекции и не всегда возможна эякуляция. Хотя сперма мужчин с синдромом Дауна имеет уменьшенное количество сперматозоидов и подвижность, увеличение процента патологических форм, описан по крайней мере один зарегистрированный случай зачатия ребёнка человеком с синдромом Дауна.

Существенно необходимо образование относительно соответствующего различия полов (сексуальности). Одно из больших препятствий развитию здорового полового поведения для людей с синдромом Дауна — недостаток информации, к которой другие подростки имеют доступ через разнообразные источники. Клиники планирования семьи и центры женского здоровья могут быть полезны семьям и общим практикующим врачам в этой области.

Гипотиреоз

Поскольку большинство случаев гипотиреоза при синдроме Дауна развивается в подростковом периоде, необходимы ежегодные исследования функции щитовидной железы.

Кожа

Кожа детей с синдромом Дауна имеет тенденцию к сухости и экземе. В течение пубертатного периода часто появляются фолликулит и угревая сыпь. Гнёздное облысение — частое проявление нарушения аутоиммунных процессов, которое может сопровождать синдром Дауна.

Синдром Патау — трисомия 13

Синдром Патау выделен в самостоятельную нозологическую форму в 1960 г. в результате генетического исследования, проведённого у детей с врождёнными пороками развития. Частота синдрома Патау среди новорождённых равна 1:5000—1:7000. Цитогенетические варианты этого синдрома следующие. Простая полная трисомия 13 как следствие нерасхождения хромосом в мейозе у одного из родителей (главным образом у матери) встречается у 80—85% больных. Остальные случаи обусловлены в основном передачей дополнительной хромосомы (точнее, её длинного плеча) в робертсоновских транслокациях типа D/13 и G/13. Обнаружены и другие цитогенетические варианты (мозаицизм, изохромосома, неробертсоновские транслокации), но они встречаются крайне редко. Клиническая и патологоанатомическая картина простых трисомных форм и транслокационных не различается.

Соотношение полов при синдроме Патау близко к 1:1. Дети с синдромом Патау рождаются с истинной пренатальной гипоплазией (на 25—30% ниже средних величин), которую нельзя объяснить небольшой недоношенностью (средний срок гестации 38,3 нед). Характерное осложнение беременности при вынашивании плода с синдромом Патау — многоводие: оно встречается почти в 50% случаев синдрома Патау.

Для синдрома Патау характерны множественные врождённые пороки развития головного мозга и лица (рис. 5.7). Это патогенетически единая группа ранних (и, следовательно, тяжёлых) нарушений формирования головного мозга, глазных яблок, мозговой и лицевой частей черепа. Окружность черепа обычно



а б

Рис. 5.7. Новорождённый с синдромом Патау. Тригоноцефалия (б); двусторонняя расщелина верхней губы и нёба (б); узкие глазные щели (б); низко расположенные (б) и деформированные (а) ушные раковины; микрогения (а); флексорное положение кистей.

уменьшена, встречается и тригоноцефалия. Лоб скошенный, низкий; глазные щели узкие, переносье запавшее, ушные раковины низко расположенные и деформированные. Типичный признак синдрома Патау — расщелины верхней губы и нёба (обычно двусторонние). Всегда обнаруживаются пороки нескольких внутренних органов в разной комбинации: дефекты перегородок сердца, незавершённый поворот кишечника, кисты почек, аномалии внутренних половых органов, дефекты поджелудочной железы. Как правило, наблюдаются полидактилия (чаще двусторонняя и на руках) и флексорное положение кистей. Частота разных симптомов у детей с синдромом Патау представлена в табл. 5.4.

Клиническая диагностика синдрома Патау основывается на сочетании характерных пороков развития. При подозрении на синдром Патау показано УЗИ всех внутренних органов.

В связи с тяжёлыми врождёнными пороками развития большинство детей с синдромом Патау умирают в первые недели или месяцы (95% — до 1 года). Однако некоторые больные живут несколько лет. Более того, в развитых странах отмечается тенденция увеличения продолжительности жизни больных с синдромом Патау до 5 лет (около 15% детей) и даже до 10 лет (2–3% детей).

Другие синдромы врождённых пороков развития (синдромы Меккеля и Мора, тригоноцефалия Опитца) по отдельным признакам совпадают с синдромом Патау. Решающий фактор в диагностике — исследование хромосом. Цитогенетическое исследование показано во всех случаях, в том числе у умерших детей. Точный цитогенетический диагноз необходим для прогноза здоровья будущих детей в семье.

Таблица 5.4. Основные врождённые пороки при синдроме Патау (по Г. И. Лазюку)

Пораженная система и порок	Относительная частота, %
Лицо и мозговой череп	96,5
низко расположенные и(или) деформированные ушные раковины	80,7
расщелина верхней губы и нёба	68,7
в том числе только нёба	10,0
микрогения	32,8
дефект скальпа	30,8
Опорно-двигательный аппарат	92,6
полидактилия кистей	49,0
полидактилия стоп	35,7
флексорное положение кистей	44,4
стопа-качалка	30,3
ЦНС	83,3
аринэнцефалия	63,4
в том числе голопрозэнцефалия	14,5
микроцефалия	58,7
аплазия и гипоплазия мозолистого тела	19,3
гипоплазия мозжечка	18,6
в том числе гипоплазия и аплазия червя	11,7
аплазия и гипоплазия зрительных нервов и трактов	17,2
Глазное яблоко	77,1
микрофтальмия	70,5
колобома радужки	35,3
помутнение хрусталика	25,9
анофтальмия	7,5
Сердечно-сосудистая система	79,4
дефект межжелудочковой перегородки	49,3
в том числе компонент комбинированного порока	44,8
дефект межпредсердной перегородки	37,6
в том числе изолированный дефект	10,4
пороки крупных сосудов	42,8
в том числе декстропозиция аорты	16,9
капиллярные гемангиомы кожи	14,9
Органы пищеварения	50,6
незавершённый поворот кишечника	41,6
в том числе	
а) грыжа пуповины	19,4
б) подвижная слепая кишка	9,8
гетеротопия фрагментов селезёнки в поджелудочную железу	43,9
дивертикул Меккеля	15,6
Мочевая система	60,6
почки	58,6
в том числе	
а) кисты	42,8
б) повышенная дольчатость	23,0
в) гидронефроз	15,1
мочеточники	18.4
в том числе	
а) гидро- и мегауретер	8,6
б) атрезия и стеноз мочеточника	5,3
в) удвоение мочеточника	6,6
Половые органы	73,2
крипторхизм	71,6
гипоплазия полового члена	37,0
гипоспадия	14,8
удвоение матки и влагалища	46,8

Лечебная помощь детям с синдромом Патау неспецифическая: операции по поводу врождённых пороков развития (по жизненным показаниям), общеукрепляющее лечение, тщательный уход, профилактика простудных и инфекционных болезней. Дети с синдромом Патау практически всегда имеют глубокую идиотию.

Синдром Эдвардса — трисомия 18

Почти во всех случаях синдром Эдвардса обусловлен простой трисомной формой (гаметическая мутация у одного из родителей). Встречаются и мозаичные формы (нерасхождение на ранних стадиях дробления). Транслокационные формы крайне редки и, как правило, это частичные, а не полные трисомии. Клинических различий между цитогенетически различающимися формами трисомии нет.

Частота синдрома Эдвардса составляет 1:5000–1:7000 новорождённых. Соотношение мальчиков и девочек равно 1:3. Причины преобладания больных девочек пока неясны.

При синдроме Эдвардса отмечается выраженная задержка пренатального развития при полной продолжительности беременности (роды в срок). На рис. 5.8–5.11 представлены пороки развития, характерные для синдрома Эдвардса. В первую очередь это множественные врождённые пороки развития лицевой части черепа, сердца, костной системы, половых органов. Череп до-



Рис. 5.8. Новорождённый с синдромом Эдвардса. Выступающий затылок; микрогения; флексорное положение кисти.



Рис. 5.9. Характерное для синдрома Эдвардса положение пальцев (возраст ребёнка 2 мес).



Рис. 5.10. Стопа-качалка (пятка выступает, свод провисает).



Рис. 5.11. Гипогенитализм у мальчика (крипторхизм, гипоспадия).

лихоцефалической формы; нижняя челюсть и отверстие рта маленькие; глазные щели узкие и короткие; ушные раковины деформированные и низко расположенные. Из других внешних признаков отмечаются флексорное положение кистей, аномально развитая стопа (пятка выступает, свод провисает), I палец стоп короче II. Спинномозговая грыжа и расщелина губы встречаются редко (5% случаев синдрома Эдвардса).

Многообразная симптоматика синдрома Эдвардса у каждого больного проявляется лишь частично. Частота отдельных врождённых пороков приведена в табл. 5.5.

Таблица 5.5. Основные врождённые пороки при синдроме Эдвардса (по Г. И. Лазюку)

Пораженная система и порок (признак)	Относительная частота, %
Мозговой череп и лицо	100,0
микрогения	96,6
низко расположенные и(или) деформированные ушные раковины	95,6
долихоцефалия	89,8
высокое нёбо	78,1
расщелина нёба	15,5
микростомия	71,3
Опорно-двигательный аппарат	98,1
флексорное положение кистей	91,4
дистальное расположение I пальца кисти	28,6
гипоплазия и аплазия I пальца кисти	13,6
короткий и широкий I палец стопы	79,6
стопа-качалка	76,2
кожная синдактилия стоп	49,5
косолапость	34,9
короткая грудина	76,2

Таблица 5.5. *Окончание*

Пораженная система и порок (признак)	Относительная частота, %
ЦНС	20,4
гипоплазия и аплазия мозолистого тела	8,2
гипоплазия мозжечка	6,8
Глаза (микрофтальмия)	13,6
Сердечно-сосудистая система	90,8
дефекты межжелудочковой перегородки	77,2
в том числе входящие в комбинированные пороки	65,4
дефекты межпредсердной перегородки	25,2
в том числе входящие в комбинированные пороки	23,8
аплазия одной створки клапана лёгочной артерии	18,4
аплазия одной створки клапана аорты	15,5
Органы пищеварения	54,9
дивертикул Меккеля	30,6
незавершённый поворот кишечника	16,5
атрезия пищевода	9,7
атрезия жёлчного пузыря и жёлчных ходов	6,8
эктопия ткани поджелудочной железы	6,8
Мочевая система	56,9
сращение почек	27,2
удвоение почек и мочеточника	14,6
кисты почек	12,6
гидро- и мегалоуретер	9,7
Половые органы	43,5
крипторхизм	28,6
гипоспадия	9,7
гипертрофия клитора	16,6

Как видно из табл. 5.5, наиболее значимыми в диагностике синдрома Эдвардса являются изменения мозгового черепа и лица, опорно-двигательного аппарата, пороки развития сердечно-сосудистой системы.

Дети с синдромом Эдвардса умирают в раннем возрасте (90% — до 1 года) от осложнений, обусловленных врождёнными пороками развития (асфиксия, пневмония, кишечная непроходимость, сердечно-сосудистая недостаточность). Клиническая и даже патологоанатомическая дифференциальная диагностика синдрома Эдвардса сложна. Во всех случаях показано цитогенетическое исследование. Показания для него те же, что и при трисомии 13 (см. выше).

Трисомия 8

Клиническая картина синдрома трисомии 8 впервые описана разными авторами в 1962 и 1963 гг. у детей с отставанием в умственном развитии, отсутствием надколенника и другими врождёнными пороками развития. Цитогенетически констатирован мозаицизм по хромосоме из группы С или D, поскольку индивидуальной идентификации хромосом в тот период ещё не было. Полные трисомии 8, как правило, летальны. Их часто обнаруживают у пренатально



Рис. 5.12. Трисомия 8 (мозаицизм). Вывернутая нижняя губа; эпикант; аномальная ушная раковина.



Рис. 5.13. 10-летний мальчик с трисомией 8. Умственная недостаточность; большие оттопыренные ушные раковины с упрощённым рисунком.



Рис. 5.14. Контрактуры межфаланговых суставов при трисомии 8.

погибших эмбрионов и плодов. Среди новорождённых трисомия 8 встречается с частотой не более чем 1:5000, преобладают больные мальчики (соотношение мальчиков и девочек 5:2). Большинство описанных случаев (около 90%) относится к мозаичным формам. Заключение о полной трисомии у 10% больных основывалось на исследовании одной ткани, чего в строгом смысле недостаточно для исключения мозаицизма.

Трисомия 8 — результат вновь возникшей мутации (нерасхождение хромосом) на ранних стадиях бластулы, за исключением редких случаев новой мутации в гаметогенезе.

Различий в клинической картине полных и мозаичных форм не выявлено. Тяжесть клинической картины широко варьирует. Причины таких вариаций неизвестны. Корреляций между тяжестью заболевания и долей трисомных клеток не обнаружено.

Дети с трисомией 8 рождаются доношенными. Возраст родителей из общей выборки не выделяется.

Для болезни наиболее характерны отклонения в строении лица, пороки опорно-двигательного аппарата и мочевой системы (рис. 5.12–5.14). При клиническом обследовании выявляются выступающий лоб, косоглазие, эпикант, глубоко посаженные глаза, гипертелоризм глаз и сосков, высокое нёбо (иногда расщелина), толстые губы, вывернутая нижняя губа, большие ушные раковины

Таблица 5.6. Основные признаки трисомии 8 (по Г. И. Лазюку)

Порок (признак)	Относительная частота, %
Умственная отсталость	97,5
Выбухающий лоб*	72,1
Характерное лицо	83,6
Косоглазие	55,3
Эпикант	50,7
Высокое нёбо (или расщелина)	70,9
Вывернутая нижняя губа*	80,4
Микрогнатия	79,2
Ушные раковины с аномалиями мочек	77,6
Короткая и(или) складчатая шея	57,9
Аномалии скелета	90,7
Аномалии ребер	82,5
Контрактуры*	74,0
Камптодактилия	74,2
Длинные пальцы	71,4
Клинодактилия	61,4
Сколиоз	74,0
Узкие плечи	64,1
Узкий таз	76,3
Аплазия (гипоплазия) надколенника*	60,7
Аномалии тазобедренного сустава	62,5
Аномалии расположения пальцев стоп	84,1
Глубокие борозды между межпальцевыми подушечками*	85,5
Косолапость	32,2
Паховая грыжа	51,0
Крипторхизм	73,2
Пороки мочевой системы, в том числе гидронефроз*	66,0
Пороки сердца	44,4
Аномалии ануса	15,5

* Наиболее значимые для диагностики признаки.

с толстой мочкой, контрактуры суставов, камптодактилия, аплазия надколенника, глубокие борозды между межпальцевыми подушечками, четырёхпальцевая складка, аномалии ануса. При УЗИ выявляются аномалии позвоночника (добавочные позвонки, неполное закрытие позвоночного канала), аномалии формы и положения ребер или добавочные ребра. В табл. 5.6 приведены обобщённые данные о частоте отдельных симптомов (или пороков) при трисомии 8.

У новорождённых встречается от 5 до 15 симптомов и более.

При трисомии 8 прогноз физического, психического развития и жизни неблагоприятный, хотя описаны пациенты в возрасте 17 лет. Со временем у больных проявляются умственная отсталость, гидроцефалия, паховая грыжа, новые контрактуры, аплазия мозолистого тела, новые изменения скелета (кифоз, сколиоз, аномалии тазобедренного сустава, узкий таз, узкие плечи).

Методов специфического лечения нет. Оперативные вмешательства производятся по жизненным показаниям.

Таблица 5.7. Типы полисомий по половым хромосомам у человека

X-полисомии при отсутствии Y-хромосомы	X-полисомии с одной Y-хромосомой	Y-полисомии с одной X-хромосомой	Полисомии по обеим хромосомам
47,XXX	47,XXY	47,XYY	48,XXYY
48,XXXX	48,XXXY	48,XYYY	49,XXXYY
49,XXXXX	49,XXXXY	49,XYYYY	

Полисомии по половым хромосомам

Это большая группа хромосомных болезней, представленная различными комбинациями дополнительных X- или Y-хромосом, а в случаях мозаицизма — комбинациями разных клонов. Общая частота полисомии по X- или Y-хромосомам среди новорождённых составляет 1,5:1000–2:1000. В основном это полисомии XXX, XXY и XYY. Мозаичные формы составляют примерно 25%. В табл. 5.7 представлены типы полисомий по половым хромосомам.

Синдром триппо-X (47,XXX)

Среди новорождённых девочек частота синдрома составляет 1:1000. Женщины с кариотипом XXX в полном или мозаичном варианте имеют в основном нормальное физическое и психическое развитие. Чаще всего такие индивиды выявляются случайно при обследовании. Это объясняется тем, что в клетках две X-хромосомы гетерохроматинизированы (два тельца полового хроматина) и лишь одна, как и у нормальной женщины, функционирует. Как правило, у женщины с кариотипом XXX не отмечается отклонений в половом развитии, такие индивиды имеют нормальную плодовитость, хотя риск хромосомных нарушений у потомства и спонтанных абортов повышен. Интеллектуальное развитие нормальное или на нижней границе нормы. Лишь у некоторых женщин с трипло-X отмечаются нарушения репродуктивной функции (вторичная аменорея, дисменорея, ранняя менопауза и др.). Аномалии развития наружных половых органов (признаки дизэмбриогенеза) обнаруживаются лишь при тщательном обследовании, выражены незначительно, а поэтому не служат поводом для обращения женщин к врачу.

Варианты синдрома X-полисомии без Y-хромосомы с числом, большим, чем 3, встречаются редко. С увеличением числа дополнительных X-хромосом нарастает степень отклонения от нормы. У женщин с тетра- и пентасомией описаны отклонения в умственном развитии, черепно-лицевые дизморфии, аномалии зубов, скелета и половых органов. Однако женщины даже с тетрасомией по X-хромосоме имеют потомство.

Синдром Клайнфелтера

Синдром Клайнфелтера включает в себя случаи полисомии по половым хромосомам, при которых имеется не менее двух X-хромосом и не менее одной Y-хромосомы. Наиболее часто встречающийся и типичный по клинической



Рис. 5.15. Синдром Клайнфелтера. Высокий рост, гинекомастия, женский тип оволосения на лобке.

картине синдром — синдром Клайнфелтера с набором 47,XXY. Этот синдром (в полном и мозаичном варианте) встречается с частотой 1:500—1:750 новорождённых мальчиков. Варианты полисомии с бóльшим числом X- и Y-хромосом (см. табл. 5.7) встречаются редко. Клинически они относятся также к синдрому Клайнфелтера.

Присутствие Y-хромосомы определяет формирование мужского пола. До периода полового созревания мальчики развиваются почти нормально, отмечается лишь небольшое отставание в психическом развитии. Генетический дисбаланс в связи с добавочной X-хромосомой проявляется клинически в период полового созревания в виде недоразвития семенников и вторичных мужских половых признаков.

У больных отмечаются высокий рост, женский тип телосложения, гинекомастия, слабое оволосение лица, подмышечных впадин и лобка (рис. 5.15). Яички уменьшены. Гистологически обнаруживаются дегенерация герминативного эпителия и гиалиноз семенных канатиков. Больные бесплодны (азоospермия, олигоспермия).

Синдром дисомии по Y-хромосоме

Синдром дисомии по Y-хромосоме (47,XYY) встречается с частотой 1:1000 новорождённых мальчиков. Большинство мужчин с таким набором хромосом не отличаются от нормальных индивидов по физическому и умственному развитию, имеют рост немного выше среднего. Заметных отклонений ни в половом развитии, ни в гормональном статусе, ни в плодовитости у большинства XYY-индивидов нет. Не исключены некоторые особенности поведения таких лиц: при соответствующих условиях они склонны к агрессивным и даже криминальным поступкам.

Синдром Шерешевского–Тёрнера

Синдром Шерешевского–Тёрнера (45,X) — единственная форма моносомии у живорождённых.

Частота синдрома Шерешевского–Тёрнера среди новорождённых девочек равна 1:2000–1:5000. Цитогенетика синдрома многообразна. Наряду с истинной моносомией во всех клетках (45,X) встречаются другие формы хромосомных аномалий по половым хромосомам. Это делеции короткого или длинного плеча X-хромосомы [46,X,Xp-; 46,X,Xq-], изохромосомы [46,X,i(Xq); 46,X,i(Xp)], кольцевые хромосомы [46,X,R(X)], а также различные варианты мозаицизма. Лишь 50% пациенток с синдромом Шерешевского–Тёрнера (50–69% общего числа) имеют простую полную моносомию (45,X). Остальные случаи — разнообразный мозаицизм (в целом 30–40%) и более редкие варианты делеций, изохромосом, кольцевых хромосом. Интересно отметить, что мозаицизм 45,X/46,XY (2–5% общего числа больных с синдромом Шерешевского–Тёрнера) характеризуется широким диапазоном клинических признаков (от типичного синдрома Шерешевского–Тёрнера до нормального мужского фенотипа) в зависимости от соотношения клеточных клонов.

Клинически синдром Шерешевского–Тёрнера проявляется в трёх «направлениях»: 1) гипогонадизм, недоразвитие половых органов и вторичных половых признаков; 2) врождённые пороки развития; 3) низкий рост.

Со стороны половой системы отмечаются отсутствие гонад (агенезия гонад), гипоплазия матки и маточных труб, первичная аменорея, скудное оволосение лобка и подмышечных впадин, недоразвитие молочных желёз, недостаточность эстрогенов, избыток гипофизарных гонадотропинов. У детей с синдромом Шерешевского–Тёрнера часто (до 25% случаев) встречаются разные врождённые пороки сердца и почек.



Рис. 5.16. Лимфатический отёк стопы у новорождённого с синдромом Шерешевского–Тёрнера. Маленькие выпуклые ногти.

Внешний вид больных достаточно своеобразен (хотя и не всегда). У новорождённых и детей грудного возраста отмечаются характерные симптомы: короткая шея с избытком кожи и крыловидными складками, лимфатический отёк стоп (рис. 5.16), голеней, кистей рук и предплечий. В школьном и особенно в подростковом возрасте выявляется отставание в росте, в развитии вторичных половых признаков (рис. 5.17). Для взрослых характерны нарушения скелета, черепно-лицевые дизморфии, вальгусная девиация коленных и локтевых суставов, укорочение метакарпальных и метатарзальных костей, остеопороз, бочкообразная грудная клетка, низкий рост волос на шее, антимонголоид-

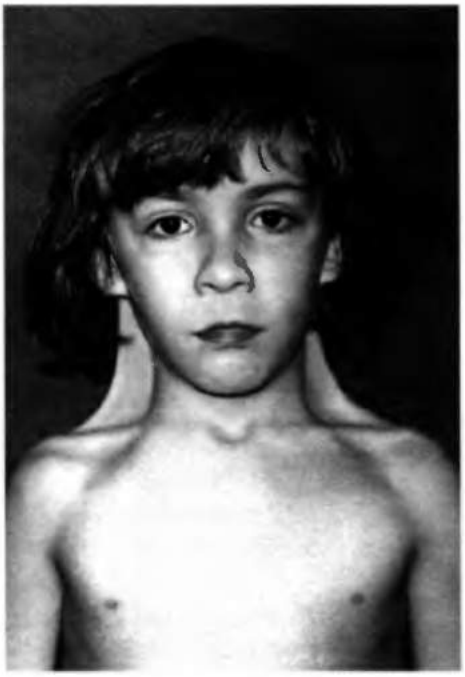


Рис. 5.17. Девочка с синдромом Шерешевского–Тёрнера. Шейные крыловидные складки; широко расположенные и недоразвитые соски молочных желёз.

ный разрез глазных щелей, птоз, эпикант, ретрогения, низкое расположение ушных раковин. Рост взрослых больных на 20—30 см ниже среднего.

В табл. 5.8 представлены данные о частоте основных симптомов при синдроме Шерешевского—Тёрнера.

Лечение больных с синдромом Шерешевского—Тёрнера комплексное: 1) реконструктивная хирургия (врождённые пороки внутренних органов); 2) пластическая хирургия (удаление крыловидных складок и т.п.); 3) гормональное (эстрогены, гормон роста); 4) психотерапевтическое.

Синдромы частичных анеуплоидий

Этиологически эта многочисленная группа синдромов обусловлена хромосомными мутациями. Какой бы вид хромосомной мутации ни был исходно (инверсия, транслокация, дупликация, делеция), возникновение клинического хромосомного синдрома определяется либо избытком (частичная трисомия), либо недостатком (частичная моносомия) генетического материала, либо одновременно тем и другим для разных участков хромосомного набора. К настоящему времени обнаружено около 1000 разных вариантов хромосомных мутаций, унаследованных от родителей или возникших в раннем эмбриогенезе. Однако клиническими формами хромосомных синдромов считают только те перестройки (их около 100), по которым описаны несколько пробандов с совпадением характера цитогенетических изменений и клинической картины (корреляция кариотипа и фенотипа).

Таблица 5.8. Клинические симптомы синдрома Шерешевского–Тёрнера и их частота

Симптом	Частота, % общего числа больных
Маленький рост	100
Врождённая лимфедема	65
Крыловидные складки	65
Низкий рост волос на шее	75
Уплощенная грудная клетка	55
Короткая шея	50
Вальгусное искривление	45
Изменение ногтей на стопах и кистях	75
Высокое нёбо	70

Частичные анеуплоидии возникают главным образом как результат неточного кроссинговера в хромосомах с инверсиями или транслокациями. Лишь в небольшом числе случаев возможно первичное возникновение делеций в гамете или в клетке на ранних стадиях дробления.

Частичные анеуплоидии, как и полные, вызывают резкие отклонения в развитии, поэтому относятся к группе хромосомных болезней. Большинство форм частичных трисомий и моносомий не повторяют клинической картины полных анеуплоидий. Они являются самостоятельными нозологическими формами. Лишь у небольшого числа пациентов клинический фенотип при частичных анеуплоидиях совпадает с таковым при полных формах (синдром Шерешевского—Тёрнера, синдром Эдвардса, синдром Дауна). В этих случаях речь идёт о частичной анеуплоидии по так называемым критическим для развития синдрома районам хромосом.

Какой-либо зависимости степени тяжести клинической картины хромосомного синдрома от формы частичной анеуплоидии или от индивидуальной хромосомы нет. Величина вовлечённого в перестройку участка хромосомы может иметь значение, но случаи подобного рода (меньшая или большая длина) должны рассматриваться как разные синдромы. Общие закономерности корреляций клинической картины и характера хромосомных мутаций выявить трудно, потому что многие формы частичных анеуплоидий элиминируются в эмбриональном периоде.

Фенотипические проявления любых аутосомных делеционных синдромов состоят из двух групп аномалий: 1) неспецифические находки, общие для многих различных форм частичных аутосомных анеуплоидий (задержка пренатального развития, микроцефалия, гипертелоризм, эпикант, низко расположенные уши, микрогнатия, клинодактилия и т. д.); 2) комбинация более характерных находок, типичных для данного синдрома. Наиболее подходящее объяснение неспецифических находок (большинство из которых не имеют клинического значения) — неспецифические эффекты аутосомного дисбаланса как такового, а не результаты делеций или дупликаций специфических локусов.

Хромосомные синдромы, обусловленные частичными анеуплоидиями, отражают общие характеристики хромосомных болезней: врождённый характер нарушений морфогенеза (врождённые пороки развития, дизморфии), нарушение постнатального онтогенеза, тяжесть клинической картины, сокращенная продолжительность жизни.

Синдром кошачьего крика — частичная моносомия по короткому плечу хромосомы 5 (5p-). Синдром моносомии 5p- был первым описанным синдромом, обусловленым хромосомной мутацией (делецией). Это открытие сделал Дж. Лежен в 1963 г.

У детей с данной хромосомной аномалией отмечается необычный плач, напоминающий требовательное кошачье мяуканье или крик. По этой причине синдром вначале так и был назван — «синдром кошачьего крика». Частота синдрома достаточно высокая для делеционных синдромов — 1:45 000. Описано несколько сотен больных, поэтому цитогенетика и клиническая картина этого синдрома изучены хорошо.

Цитогенетически в большинстве случаев выявляется делеция с утратой от 1/3 до 1/2 длины короткого плеча хромосомы 5. Потеря всего короткого плеча

или, наоборот, незначительного участка встречается редко. Для развития клинической картины синдрома 5p- имеет значение не величина утраченного участка, а конкретный фрагмент хромосомы. За развитие полного синдрома ответствен лишь незначительный участок в коротком плече хромосомы 5 [5p- (15,1–15,2)]. Помимо простой делеции, при этом синдроме обнаружены и другие цитогенетические варианты: кольцевая хромосома 5 (естественно, с делецией соответствующего участка короткого плеча); мозаицизм по делеции; реципрокная транслокация короткого плеча хромосомы 5 (с потерей критического участка) с другой хромосомой.

Клиническая картина синдрома 5p- довольно сильно варьирует у отдельных больных по сочетанию врождённых пороков развития органов. Наиболее характерный признак — «кошачий крик» — обусловлен изменением гортани (сужение, мягкость хрящей, уменьшение надгортанника, необычная складчатость слизистой оболочки). Практически у всех больных имеются те или иные изменения мозгового черепа и лица: лунообразное лицо, микроцефалия, гипертелоризм, микрогения, эпикант, антимонголоидный разрез глаз, высокое нёбо, плоская спинка носа (рис. 5.18 и 5.19). Ушные раковины деформированы и низко расположены. Кроме того, встречаются врождённые пороки сердца и некоторых других внутренних органов, изменения костно-мышечной системы (синдактилия стоп, клинодактилия V пальца кисти, косолапость). Для больных характерны мышечная гипотония, а иногда и диастаз прямых мышц живота.



Рис. 5.18. Ребёнок с выраженными признаками синдрома кошачьего крика. Микроцефалия, лунообразное лицо, эпикант, гипертелоризм, широкая плоская спинка носа, низко расположенные ушные раковины.



Рис. 5.19. Ребёнок с маловыраженными признаками синдрома кошачьего крика.

Выраженность клинической картины в целом и отдельных признаков меняется с возрастом. Так, «кошачий крик», мышечная гипотония, лунообразное лицо с возрастом исчезают почти полностью, а микроцефалия выявляется более отчётливо, прогрессирует психомоторное недоразвитие, заметнее проявляется косоглазие. Продолжительность жизни больных с синдромом 5p- зависит от тяжести врождённых пороков внутренних органов (особенно сердца), выраженности клинической картины в целом, уровня медицинской помощи и повседневной жизни. Большинство больных умирают в первые годы, около 10% больных достигают 10-летнего возраста. Имеются единичные описания больных в возрасте 50 лет и старше.

Во всех случаях больным и их родителям показано цитогенетическое обследование, потому что у одного из родителей может быть реципрокная сбалансированная транслокация, которая при прохождении через стадию мейоза может обусловливать делецию участка 5p- (15.1–15.2).

Синдром Вольфа–Хиршхорна (частичная моносомия 4p-) — синдром, обусловленный делецией сегмента короткого плеча хромосомы 4. Клинически синдром Вольфа–Хиршхорна характеризуется многочисленными врождёнными пороками с последующей резкой задержкой физического и психомоторного развития. Уже внутриутробно отмечается гипоплазия. Средняя масса тела детей при рождении в случае нормальной продолжительности беременности матери составляет около 2000 г, т.е. пренатальная гипоплазия выражена больше, чем при других хромосомных болезнях. У детей с синдромом Вольфа–Хиршхорна отмечаются следующие признаки (симптомы): микроцефалия, клювовидный нос, гипертелоризм, эпикант, аномальные ушные раковины (часто с преаурикулярными складками), расщелины верхней губы и нёба, аномалии глазных яблок, антимонголоидный разрез глаз, маленький рот, гипоспадия, крипторхизм, сакральная ямка, деформация стоп и др. (рис. 5.20). Наряду с



Рис. 5.20. Дети с синдромом Вольфа–Хиршхорна. Микроцефалия, гипертелоризм, эпикант, аномальные ушные раковины, косоглазие, микрогения, птоз.

пороками развития наружных органов более чем у 50% детей имеются пороки внутренних органов (сердца, почек, ЖКТ).

Жизнеспособность детей резко снижена. Большинство умирают в возрасте до 1 года. Описан лишь 1 больной в возрасте 25 лет.

Цитогенетика синдрома довольно характерная (как и многих делеционных синдромов). Примерно в 80% случаев у пробанда выявляется делеция части короткого плеча хромосомы 4, а у родителей кариотипы нормальные. Остальные случаи обусловлены транслокационными комбинациями или кольцевыми хросомомами, но всегда при этом отмечается потеря фрагмента 4p16.



а



б

Рис. 5.21. Синдром трисомии 9p. Гипертелоризм, птоз, эпикант, луковицеобразный нос, короткий фильтр, большие, низко расположенные ушные раковины, толстые губы, короткая шея. а — ребёнок 3 лет; б — женщина 21 года.

Цитогенетическое обследование больного и его родителей показано для уточнения диагноза и прогноза здоровья будущих детей, поскольку родители могут иметь сбалансированные транслокации. Частота рождения детей с синдромом Вольфа–Хиршхорна невысокая (1:100 000).

Синдром частичной трисомии по короткому плечу хромосомы 9 (9p+) — наиболее частая форма частичных трисомий (опубликовано около 200 сообщений о больных с такой патологией), чётко клинически выраженный синдром.

Клиническая картина многообразна и проявляется в виде внутриутробных и постнатальных нарушений развития. Наиболее характерны следующие признаки (симптомы): задержка роста, умственная отсталость, микробрахицефалия, антимонголоидный разрез глаз, энофтальм (глубоко посаженные глаза), гипертелоризм, округлый кончик носа, опущенные углы рта, низко расположенные оттопыренные ушные раковины с уплощенным рисунком, гипоплазия (иногда дисплазия) ногтей (рис. 5.21). Врождённые пороки сердца обнаружены у 25% больных.

Реже встречаются другие врождённые аномалии, свойственные всем хромосомным болезням, — эпикант, косоглазие, микрогнатия, высокое арковидное нёбо, сакральный синус, синдактилии.

Больные с синдромом 9p+ рождаются в срок. Пренатальная гипоплазия выражена умеренно (средняя масса тела новорождённых 2900–3000 г). Жизненный

прогноз сравнительно благоприятный. Больные доживают до пожилого и преклонного возраста.

Цитогенетика синдрома 9p+ многообразна. Значительная часть случаев — результат несбалансированных транслокаций (семейных или спорадических). Описаны и простые дупликации, изохромосомы 9p. Клинические проявления синдрома однотипны при разных цитогенетических вариантах, что вполне объяснимо, поскольку во всех случаях имеется тройной набор генов части короткого плеча хромосомы 9.

Микроцитогенетические синдромы

В эту недавно выделенную группу входят синдромы, обусловленные незначительными делециями или дупликациями строго определённых участков хромосом. Соответственно их называют **микроделеционными и микродупликационными синдромами**. Многие из этих синдромов первоначально были описаны как доминантные заболевания (точечные мутации), но с помощью современных высокоразрешающих цитогенетических методов (особенно молекулярно-цитогенетических) установлена истинная этиологическая природа синдромов. Теперь стало возможным обнаруживать делеции и дупликации протяжённостью до одного гена с примыкающими областями.

На примере расшифровки микроцитогенетических синдромов можно видеть взаимное проникновение цитогенетических методов в генетический анализ, молекулярно-генетических методов в цитогенетику. Это позволяет расшифровывать природу ранее непонятных наследственных синдромов (болезней), а также выяснять функциональные зависимости между генами. Термин «микроцитогенетика» уже вошёл в литературу. Пока не установлено, что лежит в основе развития микроцитогенетических синдромов — отсутствие структурного гена или более протяжённого участка, включающего конкретный ген; как влияет на проявление микроделеционного синдрома состояние локуса в гомологичной хромосоме. По-видимому, природа клинических проявлений разных микроделеционных синдромов различна. Патологический процесс при некоторых из них развёртывается через активацию онкогенов. Клиника других синдромов обусловлена не только делециями как таковыми, но и явлениями хромосомного импринтинга и однородительских дисомий. Клинические и цитогенетические характеристики микроделеционных синдромов постоянно уточняются. В табл. 5.9 суммированы сведения о микроцитогенетических синдромах (микроделеционных и микродупликационных).

Большинство микроцитогенетических синдромов встречается редко (1:50 000–1:100 000 новорождённых). Их клиническая картина, как правило, отчётливая. Диагноз можно поставить по совокупности симптомов. Однако в связи с прогнозом здоровья будущих детей в семье, в том числе у родственников родителей пробанда, необходимо провести высокоразрешающее цитогенетическое исследование у пробанда и его родителей.

Клинические проявления микроцитогенетических синдромов сильно варьируют в связи с разной протяжённостью делеции или дупликации, а также в связи с родительской принадлежностью микроперестройки — унаследована

Таблица 5.9. Общие сведения о микроцитогенетических синдромах

Название синдрома (или болезни)	Вовлечённый участок хромосомы	Основные проявления
Синдром трихоринофациальный 2-го типа (Лангера–Гидеона) (рис. 5.22)	8q-23–q24	Дизморфии лицевого черепа, большие оттопыренные уши, множественные экзостозы, низкий рост, клинобрахидактилия, умеренная умственная отсталость
Опухоль Вильмса либо Аниридия	11p–13	Отсутствие радужной оболочки, нейробластома, гонадобластома, умственная отсталость
Ретинобластома	13q–14	Опухоль сетчатки (одно- или двусторонняя) в детском возрасте
Синдром Прадера–Вилли (рис. 5.23)	15q-11–q12 (в хромосоме от отца)	Ожирение туловища и проксимальных отделов конечностей, дизморфии лицевого черепа, гипотония, гипогонадизм, умственная отсталость, маленькие кисти и стопы
Синдром Ангельмана (рис. 5.24)	15q-11–q12 (в хромосоме от матери)	Необычное лицо, атаксия, гипотония, эпилепсия, пароксизмы смеха, микроцефалия, отсутствие речи
Синдром Миллера–Дикера	17p–13	Агирия (лиссэнцефалия), микроцефалия, пороки сердца, пороки почек, дизморфии лицевого черепа, гипотония, судорожные припадки
Синдром ДиДжорджи (рис. 5.25)	22q-11	Судороги (гипокальциемические), аплазия или гипоплазия тимуса, дизморфия лицевого черепа, пороки сердца
Синдром Беквита–Видеманна (рис. 5.26)	11p+15	Грыжа пупочного канатика, макроглоссия, гигантизм, гипогликемия, микроцефалия, врождённые пороки внутренних органов



Рис. 5.22. Синдром Лангера–Гидеона. Множественные экзостозы.



Рис. 5.23. Мальчик с синдромом Прадера–Вилли.



Рис. 5.24. Девочка с синдромом Ангельмана.



Рис. 5.25. Ребёнок с синдромом ДиДжорджи.



Рис. 5.26. Синдром Беквита–Видемана. Поперечные насечки на мочке уха (типичный симптом).

ли она от отца или от матери. В последнем случае речь идёт об **импринтинге на хромосомном уровне**. Это явление было открыто при цитогенетическом изучении двух клинически различающихся синдромов (Прадера-Вилли и Ангельмана). В обоих случаях микроделеция наблюдается в хромосоме 15 (участок q11–q12). Лишь молекулярно-цитогенетическими методами установлена истинная природа синдромов (см. табл. 5.9). Участок q11–q12 в хромосоме 15 даёт настолько выраженный эффект импринтинга, что синдромы могут быть вызваны однородительскими дисомиями (рис. 5.27) или мутациями с эффектом импринтинга.

Как видно на рис. 5.27, дисомия по материнским хромосомам 15 вызывает синдром Прадера–Вилли (потому что отсутствует участок q11–q12 отцовской хромосомы). Такой же эффект даёт делеция этого же участка или мутация в отцовской хромосоме при разнородительской дисомии. Прямо противоположная ситуация наблюдается при синдроме Ангельмана.

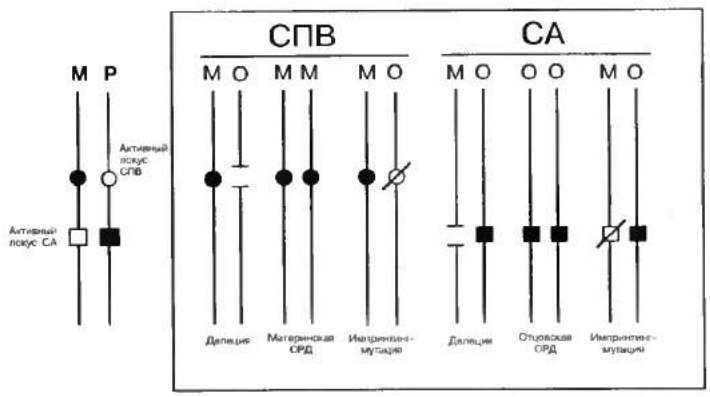


Рис. 5.27. Три класса мутаций при синдромах Прадера–Вилли (СПВ) и Ангельмана (СА); М — мать; О — отец; ОРД — однородительская дисомия.

ФАКТОРЫ ПОВЫШЕННОГО РИСКА РОЖДЕНИЯ ДЕТЕЙ С ХРОМОСОМНЫМИ БОЛЕЗНЯМИ

В последние десятилетия многие исследователи обращались к проблеме причин возникновения хромосомных болезней. Не вызывало сомнений, что процесс образования хромосомных аномалий (и хромосомных, и геномных мутаций) идёт спонтанно. Экстраполировались результаты экспериментальной генетики и предполагалось наличие индуцированного мутагенеза у человека (ионизирующая радиация, химические мутагены, вирусы). Однако реально причины возникновения хромосомных и геномных мутаций в зародышевых клетках или на ранних стадиях развития зародыша до сих пор не расшифрованы.

Проверялись многие гипотезы причин нерасхождения хромосом (сезонность, расово-этническая принадлежность, возраст матери и отца, задержанное оплодотворение, порядок рождения, семейное накопление, лекарственное лечение матерей, вредные привычки, негормональная и гормональная контрацепция, флюридины, вирусные болезни у женщин). В большинстве случаев эти гипотезы не подтвердились, но генетическая предрасположенность к болезни не исключается. Хотя большинство случаев нерасхождения хромосом у человека проявляется спорадически, можно предполагать, что оно в определённой степени генетически детерминировано. Об этом свидетельствуют следующие факты.

1. Потомство с трисомией появляется у одних и тех же женщин повторно с частотой не менее 1%.

2. Родственники пробанда с трисомией 21 или другими анеуплоидиями имеют несколько повышенный риск рождения ребёнка с анеуплоидией.

3. Кровное родство родителей может повышать риск трисомии у потомства.

4. Частота зачатий с двойной анеуплоидией может быть выше, чем предсказывается исходя из частоты отдельных анеуплоидий.

К биологическим факторам повышения риска нерасхождения хромосом относится возраст матери, хотя механизмы этого явления неясны (табл. 5.10 и рис. 5.28). Как видно из табл. 5.10, риск рождения ребёнка с хромосомной болезнью, обусловленной анеуплоидией, с возрастом постепенно повышается, но особенно резко после 35 лет. После 45 лет каждая 5-я беременность завершается рождением ребёнка с хромосомной болезнью. Наиболее чётко возрастная зависимость проявляется для трисомии 21 (болезнь Дауна). Для анеуплоидий по половым хромосомам роль возраста родителей либо совсем не имеет значения, либо очень незначительна.

Из рис. 5.28 видно, что с возрастом повышается также частота спонтанных абортов, которая к 45 годам увеличивается в 3 раза и более. Такое положение можно объяснить тем, что спонтанные аборты во многом обусловлены (до 40–45%) хромосомными аномалиями, частота которых имеет возрастную зависимость.

Выше были рассмотрены факторы повышенного риска анеуплоидий у детей от кариотипически нормальных родителей. По существу из многочисленных предполагаемых факторов только два имеют значение для планирования беременности, а точнее, являются строгими показаниями для пренатальной

Таблица 5.10. Зависимость частоты рождения детей с хромосомными болезнями от возраста матери

Возраст матери, годы	Частота рождения детей	
	с болезнью Дауна	с любой хромосомной болезнью
20	1:1800	1:500
25	1:1300	1:500
30	1:1000	1:400
35	1:300	1:200
40	1:100	1:70
45	1:30	1:20
49	1:12	1:8



Рис. 5.28. Зависимость частоты хромосомных аномалий от возраста женщины. 1 — спонтанные аборты при зарегистрированных беременностях; 2 — общая частота хромосомных аномалий во II триместре; 3 — синдром Дауна во II триместре; 4 — синдром Дауна среди живорождённых.

диагностики. Это рождение ребёнка с анеуплоидией по аутосомам и возраст матери (35 лет и старше).

Цитогенетическое исследование, проводимое у супружеских пар, позволяет выявить кариотипические факторы риска: анеуплоидию (в основном в мозаичной форме), робертсоновские транслокации, сбалансированные реципрокные транслокации, кольцевые хромосомы, инверсии. Степень повышения риска зависит от типа аномалии (от 1 до 100%): например, если у одного из родителей в робертсоновскую транслокацию вовлечены гомологичные хромосомы (13/13, 14/14, 15/15, 21/21, 22/22), то здорового потомства у носителей таких перестроек быть не может. Беременности будут заканчиваться либо спонтанными абортами (во всех случаях транслокаций 14/14, 15/15, 22/22 и частично при транслокациях 13/13, 21/21), либо рождением детей с синдромом Патау (13/13) или синдромом Дауна (21/21).

Для расчёта риска рождения ребёнка с хромосомной болезнью в случае аномального кариотипа у родителей были составлены таблицы эмпирического риска. Теперь в них почти нет необходимости. Методы пренатальной цитогенетической диагностики позволили перейти от оценки риска к постановке диагноза у эмбриона или плода.

Ключевые слова и понятия

История открытия хромосомных болезней
Типы хромосомных и геномных мутаций
Робертсоновские транслокации
Сбалансированные реципрокные транслокации
Изохромосомы
Частичные анеуплоидии
Однородительские дисомии
Импринтинг на хромосомном уровне
Эффекты хромосомных аномалий
Классификация хромосомных болезней
Патогенез хромосомных болезней
Общие клинические черты хромосомных болезней
Частота хромосомных болезней
Хромосомные аномалии и спонтанные аборты
Корреляция фено- и кариотипа
Частичные трисомии
Частичные моносомии
Микроделеционные синдромы
Факторы риска при хромосомных болезнях
Показания для цитогенетической диагностики

Контрольно-обучающие вопросы

1. Какие виды хромосомных аномалий не встречаются у живорождённых:
а) трисомии по аутосомам;
б) трисомии по половым хромосомам;
в) моносомии по аутосомам;
г) моносомия по Х-хромосоме;
д) нуллисомия по Х-хромосоме.

2. Какие мутации относятся к геномным:
а) инверсии, транслокации, дупликации, делеции;
б) полиплоидии, анеуплоидии;
в) триплоидии, тетраплоидии;
г) внутрихромосомные и межхромосомные перестройки.

3. Выберите основные показания для исследования кариотипа:
а) наличие в анамнезе умерших детей с множественными пороками развития;
б) хронический прогредиентный характер течения болезни с началом в детском возрасте;
в) неврологические проявления (судороги, снижение или повышение мышечного тонуса, спастические парезы);
г) олигофрения в сочетании с пороками развития.

4. Укажите правильные формулы кариотипа при синдроме Шерешевского–Тёрнера:
а) 46,XX/45,X0;
б) 47,XXX;
в) 45,X0;
г) 47,XXY;
д) 46,XX.

5. Метод точной диагностики хромосомных болезней:
а) клинический;
б) дерматоглифический;
в) цитогенетический;
г) клинико-генеалогический;
д) специфическая биохимическая диагностика.

6. В каких возрастных интервалах существенно повышается риск рождения ребёнка с хромосомными аномалиями:
а) 20–25 лет;
б) 25–30 лет;
г) 30–35 лет;
д) 35–40 лет.

7. Какие мутации относятся к хромосомным:
а) делеция;
б) триплоидия;
в) инверсия;
г) изохромосома.

8. Укажите правильную формулу кариотипа при синдроме кошачьего крика:
а) 45,X0;
б) 46,XX, 9p+;
в) 46,XX, 5p-;
г) 46,XX/45,X0.

9. Укажите показания для проведения цитогенетического анализа:
а) гепатоспленомегалия, катаракта, умственная отсталость;
б) привычное невынашивание беременности и наличие в анамнезе мертворождений;
в) непереносимость некоторых пищевых продуктов, гемолитические кризы;
г) умственная отсталость, микроаномалии развития или врождённые пороки развития.

10. Укажите правильные формулы хромосомного набора у больного с синдромом *Клайнфелтера*:
а) 45,X0;
б) 47,XXX;
в) 47,XYY;
г) 46,XY, 5p-;
д) 48,XXYY;
е) 47,XXY.

11. Полиплоидия:
а) уменьшение числа хромосом в наборе на несколько пар;
б) диплоидный набор хромосом в гамете;
в) увеличение числа хромосом, кратное гаплоидному набору.

12. В основе хромосомных болезней лежат хромосомные и геномные мутации, возникающие:
а) только в половых клетках;
б) в соматических и половых клетках;
в) только в соматических клетках.

13. Укажите правильную формулу кариотипа при синдроме Патау:
а) 47,XX, 18+;
б) 47,XY, 13+;
в) 46,XX, 5p-;
г) 47,XXY;
д) 45,X0.

14. Укажите, какие нарушения кариотипа являются летальными:
а) моносомии по Х-хромосоме;
б) трисомии по половым хромосомам;
в) моносомии по аутосомам;
г) трисомии по аутосомам.

15. Укажите, для какого хромосомного синдрома характерен набор симптомов, включающий умственную отсталость, долихоцефалию, деформированные ушные раковины, флексорное положение пальцев рук, врождённый порок сердца:
а) синдром Эдвардса;
б) синдром Патау;
в) синдром Дауна;
г) синдром кошачьего крика.

16. Укажите показания для проведения кариотипирования:
а) задержка физического и полового развития, гипогонадизм, гипогенитализм;
б) задержка психомоторного развития в сочетании с диспластичным фенотипом;
в) приобретенные деформации позвоночника и грудины, помутнение роговицы, гепатоспленомегалия;
г) прогредиентная утрата приобретённых навыков, судорожный синдром, спастические параличи.

17. Анеуплоидия:
а) увеличение хромосомного набора на целый гаплоидный набор;
б) изменения числа хромосом в результате добавления одной или нескольких хромосом;
в) изменение числа хромосом в результате утери одной или нескольких хромосом;
г) изменение числа хромосом в результате утери или добавления одной или нескольких хромосом.

18. Укажите правильную формулу кариотипа при синдроме Эдвардса:
а) 46,XY, 21+;
б) 47,XXY;
в) 47,XX, 13+;
г) 47,XX, 18+;
д) 46,XX, 9p+;
е) 45,t(13/21).

19. Какие из перечисленных форм хромосомных аномалий вызывают наиболее тяжёлые последствия:
а) моносомии по половым хромосомам;
б) трисомии по половым хромосомам;
в) моносомии по аутосомам;
г) трисомии по аутосомам.

20. Укажите, для какого хромосомного синдрома наиболее характерен симптомокомплекс, включающий микроцефалию, расщелину губы и нёба, полидактилию и поликистоз почек:
а) синдром Эдвардса;
б) синдром Дауна;

в) синдром Вольфа–Хиршхорна;
г) синдром Патау.

21. Клинически для хромосомных болезней характерно:
а) наличие множественных признаков дизморфогенеза;
б) наличие врождённых пороков развития;
в) отставание в умственном развитии;
г) необычный цвет и запах мочи.

22. Укажите возможные формулы кариотипа при синдроме Дауна:
а) 47,XX, 13+;
б) 47,XX, 22+;
в) 46,XY, 14-,t(21/14);
г) 47,XXX;
д) 47,XX, 21+.

23. Более тяжёлые клинические проявления имеют хромосомные болезни, обусловленные:
а) недостатком генетического материала;
б) избытком генетического материала.

24. Укажите характерные признаки синдрома *Беквита–Видеманна*:
а) макроглоссия;
б) гипогликемия;
в) эпилепсия;
г) экзостозы;
д) большой рост и масса тела новорождённых.

25. Причинами возникновения трисомий являются:
а) отставание хромосом в анафазе;
б) нерасхождение хромосом;
в) точечные мутации.

26. Укажите возможные формулы кариотипа при следующем симптомокомплексе: низкий рост, короткая шея, бочкообразная грудная клетка, задержка полового развития:
а) 47,XXY;
б) 45,X0;
в) 46,XX/45,X0;
г) 47,XYY.

27. Выберите ситуацию, при которой показано исследование кариотипа:
а) женщина с одним спонтанным абортом в анамнезе;
б) родители ребёнка с простой формой трисомии 21;
в) супружеская пара с мертворождением и тремя спонтанными абортами в анамнезе.

28. Выберите правильные утверждения. Носители робертсоновских транслокаций:
а) клинически здоровы
б) имеют кариотип, состоящий из 45 хромосом;
в) имеют риск развития опухолей;
г) имеют кариотип, состоящий из 46 хромосом, одна из которых является слиянием длинных плеч акроцентрических хромосом, а вторая — коротких;
д) имеют риск рождения ребёнка с хромосомной болезнью.

29. Выберите термин, характеризующий нижеследующую ситуацию:
а) премутация;
б) геномный импринтинг;
в) однородительская дисомия.

1) У 7-летнего мальчика с умственной отсталостью, низким ростом, маленькими кистями и стопами, полифагией (синдром Прадера–Вилли) при молекулярно-генетическом обследовании обнаружили 2 материнские хромосомы 15 и ни одной отцовской.

2) При цитогенетическом обследовании 6-летней девочки с тяжёлой умственной отсталостью, судорогами, атаксией, прогенией (синдром Ангельмана) обнаружили интерстициальную микроделецию материнской хромосомы 15.

3) При ДНК-исследовании гена *FMR-1* у 32-летней женщины, имеющей сына с синдромом ломкой X-хромосомы, обнаружили 1 аллель с 21 CGG-повтором и 1 аллель с 92 CGG-повторами.

Not for sale !!!
For preview only !!!
If You like this book - buy it!

Scanned by Mykhaylo (molbiol@ukr.net)

ГЛАВА 6

БОЛЕЗНИ С НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬЮ

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Наряду с болезнями, этиологически строго детерминированными наследственностью (генные и хромосомные) или факторами среды (травмы, ожоги), есть большая и нозологически разнообразная группа болезней, развитие которых определяется взаимодействием определённых наследственных факторов (мутаций или сочетаний аллелей) и факторов среды. Эту группу болезней называют **болезнями с наследственной предрасположенностью**. Этиология и патогенез данных болезней сложны, многоступенчаты и во многом ещё неясны. Естественно, что они разные для каждой болезни. Однако по поводу общего принципа развития таких болезней существует уже согласованное мнение. В основе наследственной предрасположенности к болезням лежит широкий генетический балансированный полиморфизм популяций человека по ферментам, структурным и транспортным белкам, Аг. В популяциях человека не менее 25–30% локусов (из 40 000) представлено двумя аллелями и более. Следовательно, индивидуальные комбинации аллелей невероятно многообразны. Они обеспечивают **генетическую уникальность каждого человека**, которая выражается не только в способностях, физических отличиях, но и в реакциях организма на патогенные факторы окружающей среды.

Болезни с наследственной предрасположенностью возникают у лиц с соответствующим генотипом (сочетание «предрасполагающих» аллелей) при провоцирующем действии факторов среды. Наследственная предрасположенность к болезни может иметь полигенную или моногенную основу.

Моногенная наследственная предрасположенность определяется одним геном, т.е. связана с патологической мутацией данного гена, но для патологического прояв-

ления мутации требуется обязательное действие внешнесредового фактора (как правило, не одного, а нескольких), который обычно точно идентифицируется и по отношению к данной болезни может рассматриваться как специфический.

Полигенная наследственная предрасположенность определяется сочетанием аллелей нескольких генов. Каждый аллель в отдельности скорее нормальный, чем патологический. Предрасполагает к болезням определённая их комбинация. Идентификация этих генов и их аллелей весьма затруднена. Свой патологический потенциал они проявляют вместе с комплексом нескольких внешнесредовых факторов. Это **мультифакториальные болезни**. Соотносительная роль генетических и средовых факторов различна не только для данной болезни, но и для каждого больного.

Болезни с наследственной предрасположенностью с определённой долей условности можно подразделить на следующие основные группы: 1) врождённые пороки развития; 2) распространённые психические и нервные болезни; 3) распространённые болезни среднего возраста. Наиболее часто встречающиеся нозологические формы болезней с наследственной предрасположенностью представлены в табл. 6.1.

Механизмы возникновения болезней с наследственной предрасположенностью, несмотря на их сложность, всё больше и больше подвергаются генетическому анализу в связи с успехами расшифровки генома человека. При этих болезнях наследственные факторы чаще всего имеют значение в патогенезе. Патогенез болезни — сложный и многогранный процесс, поэтому значение

Таблица 6.1. Примеры болезней с наследственной предрасположенностью

Группы и нозологические формы	Распространённость на 1000 человек (в соответствующей возрастной группе)
Врождённые пороки развития:	
расщелина губы и нёба	1–2
спинномозговая грыжа	1
стеноз привратника	0,5–3
анэнцефалия и черепно-мозговая грыжа	1
вывих бедра	2–5
гидроцефалия	0,5
гипоспадия	3
косолапость	5
Психические и нервные болезни:	
шизофрения	10–20
эпилепсия	8–10
маниакально-депрессивный психоз	2–5
рассеянный склероз	0,02–0,7
Соматические болезни среднего возраста:	
псориаз	10–20
бронхиальная астма	2–5
язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки	20–50
ишемическая болезнь сердца	50–100
гипертоническая болезнь	100–200
диабет	10–20

наследственных факторов не может определяться однозначно во всех случаях. Часто бывает трудно отделить факторы друг от друга в отношении как интенсивности их действия в патогенезе заболевания, так и времени действия. Понимание этиологии и патогенеза болезней с наследственной предрасположенностью усложняется и тем, что их развитие — результат взаимодействия наследственных факторов (моно- или полигенных) с факторами среды, иногда очень специфическими, иногда менее специфическими.

Характер семейного накопления для большинства болезней с наследственной предрасположенностью лучше всего объясняется с позиций **аддитивного взаимодействия** нескольких генов и факторов среды. К сожалению, такие многофакторные системы ещё сложны для генетического анализа. Лишь в последние годы успехи в изучении генома человека и картировании генов позволяют подойти к выявлению эффектов главного гена.

Каждая нозологическая форма болезни с наследственной предрасположенностью — на самом деле **генетически гетерогенная** группа. Отдельные болезни (например, ишемическая болезнь сердца, язвенная болезнь желудка, сахарный диабет) в действительности не одна болезнь, а группа болезней с одинаковым клиническим конечным проявлением. В каждой группе есть несколько субтипов, которые обусловлены различными генетическими и негенетическими причинами. Например, из группы ишемической болезни сердца вычленено несколько моногенных форм гиперхолестеринемий.

Причины развития болезней с наследственной предрасположенностью представлены на схеме 6.1. Количественное сочетание каждой из этих причин в развитии заболеваний может быть различным у разных людей.

Для проявления болезней с наследственной предрасположенностью необходимо конкретное сочетание наследственных и внешних факторов. Чем больше будет выражена наследственная предрасположенность и больше вредных воздействий среды, тем для индивида выше вероятность заболеть (и в более раннем возрасте, и в более тяжёлой форме). Схематически соотносительное значение внешних и наследственных факторов в развитии болезней представлено на рис. 6.1.

Условно взяты три степени наследственной предрасположенности и три степени воздействий среды: слабая, умеренная, сильная (*см.* рис. 6.1). При слабой наследственной предрасположенности и небольших воздействиях сре-



Схема 6.1. Причины болезней с наследственной предрасположенностью.

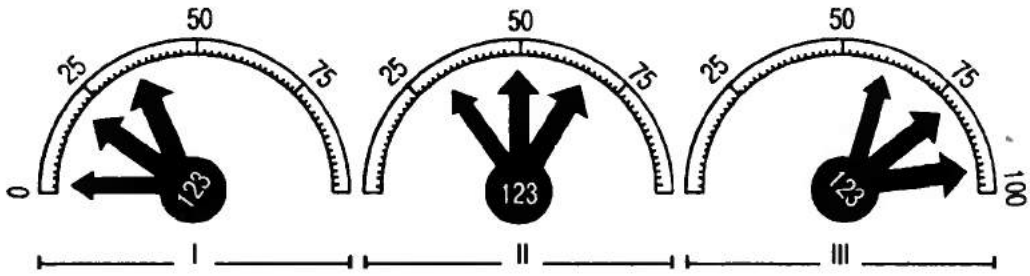


Рис. 6.1. Значение наследственности и среды в возникновении болезней с наследственной предрасположенностью. I, II, III — степени наследственной предрасположенности (слабая, умеренная, сильная); 1, 2, 3 — вредные факторы среды разной силы; по окружности — доля заболевших (%).

ды организм поддерживает гомеостаз и болезнь не развивается, но при усилении воздействия вредных факторов среды определённый процент лиц уже заболевает. При большей степени наследственной предрасположенности одни и те же факторы среды приводят к большему числу заболевших.

Болезни с наследственной предрасположенностью отличаются от других форм наследственной патологии (генных и хромосомных болезней) характером клинической картины. В отличие от генных болезней, при которых всех членов семьи пробанда можно разделить на больных и здоровых, клиническая картина болезней с наследственной предрасположенностью имеет непрерывные клинические переходы (клинический континуум) в пределах одной и той же нозологической формы.

Для болезней с наследственной предрасположенностью характерно различие в их проявлении и тяжести течения в зависимости от пола и возраста. Механизмы популяционной распространённости (или эпидемиологии) таких болезней во времени достаточно сложны, поскольку в популяциях могут изменяться в ту или иную сторону и генетические характеристики предрасположенности, и факторы среды.

Одна из характерных особенностей рассматриваемых болезней — их повышенная частота в определённых семьях (накопление), которая обусловлена генетической конституцией семьи.

На рис. 6.2 и 6.3 приведены примеры родословных, «отягощённых» по гипертонической болезни и атопическим (аллергическим) заболеваниям. Проведённый семейный анализ патологии в каждой семье позволяет врачу лучше оценить

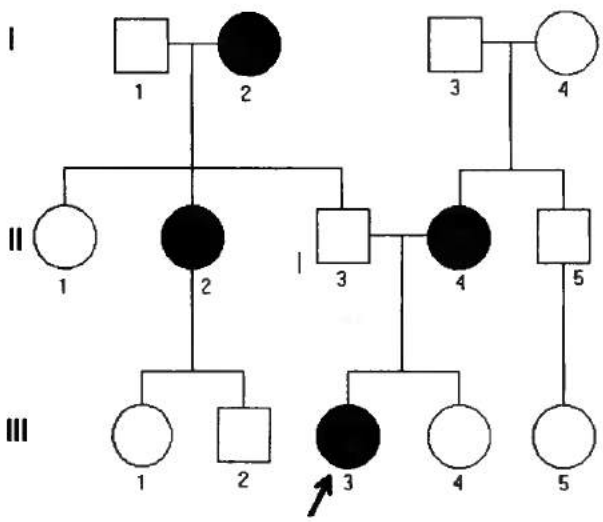


Рис. 6.2. Родословная семьи с гипертонической болезнью.

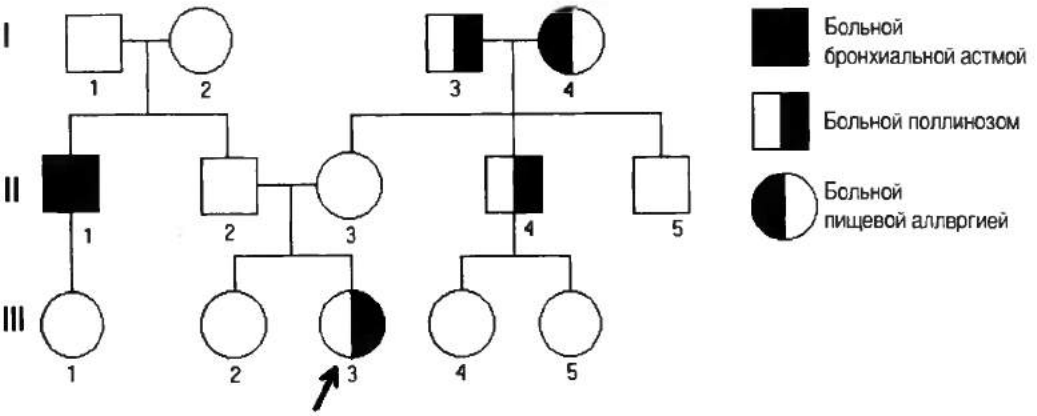


Рис. 6.3. Родословная семьи с атопическими заболеваниями.

прогноз течения заболевания у больных и правильнее определить лечебные и профилактические мероприятия.

Рассмотрим два класса (моно- и полигенные) болезней с наследственной предрасположенностью.

МОНОГЕННЫЕ ФОРМЫ

Генетическая основа моногенно обусловленных форм наследственной предрасположенности — мутации индивидуальных генов. Эта предрасположенность, как правило, наследуется по аутосомно-рецессивному или Х-сцепленному рецессивному типу. Однако расщепление больного потомства (по признаку болезни) в поколениях не соответствует менделевским типам наследования, поскольку носитель на протяжении жизни должен контактировать с «проявляющим» фактором. Причины сохранения этих форм наследственной патологии в популяциях человека, несмотря на пониженную приспособленность их носителя к тем или иным специфическим факторам среды, до конца не выяснены. Популяционно-генетическое объяснение высоких концентраций таких мутаций заключается в признании сохранения полной генетической приспособленности (число потомков) гетерозиготных носителей к таким факторам среды и даже наличие у них селективного преимущества (большее число потомков) по сравнению с нормальными гомозиготами.

Патологическое действие «молчащих» генов проявляется под влиянием факторов окружающей среды. К настоящему времени известно более 40 локусов, мутации в которых могут вызывать болезни при дополнительном условии — действии «проявляющего» фактора, конкретного для каждого гена. Различие «концентраций» проявляющих внешних факторов (чаще всего это химические вещества в составе пищи, воды, воздуха) приводит к тому, что одна и та же болезнь проявляется по-разному даже в пределах одной семьи (варьирующая пенетрантность и экспрессивность).

Наиболее распространённые болезни с моногенной наследственной предрасположенностью будут рассмотрены в главе 7.

ПОЛИГЕННЫЕ ФОРМЫ

Для доказательства полигенной природы наследственной предрасположенности к болезням применяются 3 основных метода: клинико-генеалогический, близнецовый и популяционно-статистический. При изучении этой группы болезней каждый метод имеет определённые ограничения (по сравнению с методами изучения моногенных форм), которые следует учитывать при проведении исследования. Следует также подчеркнуть, что в связи со сложностью генетического анализа болезней с наследственной предрасположенностью для каждого исследования требуется много больше родословных или близнецовых пар, чем обычно используют в клинической генетике моногенных форм. Для решения одной задачи иногда необходимо исследовать несколько сотен и даже тысяч родословных.

Для болезней с наследственной предрасположенностью характерны все **признаки полигенного наследования**.

1. Чем реже встречается болезнь в популяции, тем выше риск для родственников пробанда и тем больше разница в величине риска между родственниками I и II и II и III степени родства.

2. Чем сильнее выражена болезнь у пробанда, тем выше риск заболевания для его родственников.

3. Риск для родственников пробанда будет выше, если имеется другой больной кровный родственник.

4. В случае разницы в частоте болезни по полу риск для родственников будет выше, если пробанд относится к менее поражаемому полу.

Клинико-генеалогические доказательства наследственной предрасположенности

Эмпирическое наблюдение за семьями с сердечно-сосудистыми, желудочно-кишечными, психическими, аллергическими заболеваниями давно уже позволяло врачам думать о роли наследственности в возникновении этих болезней. Более строгие доказательства могут быть получены с помощью одного из **трёх способов применения генеалогического метода.**

1. Пробанды разделяются на группы в зависимости от наличия в родословной больных. При этом способе анализа данных пробандами являются только больные, от которых получены генеалогические сведения в отношении этой же болезни для родственников определённой степени родства. Например, у лиц с гипертонической болезнью (безвыборочно или для определённой формы) собирают сведения о наличии гипертензии у живых или умерших родителей. Затем всех пробандов разделяют на группы: а) имеющих родителей без гипертонической болезни; б) имеющих одного больного родителя; в) имеющих двух больных родителей. В заключение проводится количественное сравнение полученных групп.

Если речь идёт о болезнях с более ранним проявлением (например, бронхиальная астма), то для разделения пробандов на группы за основу принимают наличие больных братьев и сестёр.

2. Частота больных среди родственников может сравниваться в группе больных пробандов и в специально подобранной контрольной группе (с учётом соответствующих факторов — пола, возраста, этнической принадлежности, бытовых условий, производственных вредностей и т.д.). Всю работу по сбору клинико-генеалогических данных проводят строго идентично для родственников соответствующей степени родства. Например, из большого числа студентов отбирают две примерно равные по величине группы: больные язвенной болезнью и здоровые. Далее собирают клинико-генеалогические данные о наличии язвенной болезни у родителей, братьев, сестёр. Затем сравнивают частоту язвенной болезни у родственников здоровых и больных студентов.

3. Заболеваемость в семьях больных (обобщённо) можно сравнивать с популяционной частотой этой же болезни. Такой подход — фактически комбинация клинико-генеалогического и популяционно-статистического методов. Его широко применяли для изучения наследственной природы шизофрении, аллергии, ревматизма и др.

Генетический анализ родословных на основе менделевского дискретного разделения потомства по фенотипу для болезней с наследственной предрасположенностью можно применять только в ограниченных пределах и при больших выборках, чтобы в них вошёл материал по всему многообразию клиники данного заболевания. При этом, по-видимому, следует ограничивать исследование данными о родственниках II степени родства (в крайнем случае — не далее III).

При клинико-генеалогическом изучении болезней с наследственной предрасположенностью следует особенно тщательно анализировать родословные. Наряду с получением обычной для моногенных форм информации необходимо обращать особое внимание на следующие **вопросы методического характера.**

1. Поскольку диагностика стёртых форм полигенных болезней трудна, необходимо в полной мере обеспечить точность диагностики заболевания у всех явно поражённых или предположительно поражённых членов семьи.
2. При оценке выраженности болезни у разных членов семьи следует отмечать сходство фенотипического проявления среди различных поражённых родственников (форма течения болезни, возраст начала, степень тяжести, реакция на лекарства и т.д.). Большое сходство клинической картины обычно указывает на существенное значение генетической компоненты и, следовательно, на повышенный риск развития заболевания у близких кровных родственников.
3. Степень кровного родства среди больных членов семьи должна быть установлена достаточно точно. При полигенном характере болезни это очень важно знать для оценки риска, потому что степень риска у близких родственников резко возрастает.
4. Необходимо собирать подробные и точные сведения о действии факторов среды в пре- и постнатальном периодах. Это позволяет существенно уточнить прогнозы.

Наиболее сложный этап в применении клинико-генеалогического метода для изучения болезней с наследственной предрасположенностью — генетический анализ полученного материала. Анализ менделевского расщепления фенотипов в потомстве, основанный на однофакторной модели наследования, при болезнях с наследственной предрасположенностью в строгом смысле не может дать

исчерпывающих сведений о вкладе генетической компоненты в происхождение этих болезней. Обработку генеалогических данных по этому принципу можно проводить только для того, чтобы продемонстрировать проявляемость генотипа в целом (величина пенетрантности) для данных условий среды.

Модели полигенных болезней с наследственной предрасположенностью предложены несколькими авторами. Задача сводится к определению коэффициента наследуемости («подверженности», «предрасположенности») данной болезни. Для этого надо располагать сведениями о частоте болезней в общей популяции и среди родственников I, II и III степени родства. Объединение всех родственников в одну группу неправомерно, поскольку они различаются по доле генов, унаследованных от одного предка. Пропорции идентичных генов при разных степенях родства представлены в табл. 6.2.

Предложенные модели предусматривают аддитивное действие генов, входящих в полигенную систему, или взаимодействие генов при пороговом проявлении болезни, т.е. когда болезнь возникает при определённой концентрации патологических генов. Величина порога предрасположенности (количественное накопление генов) может быть разной для индивидов мужского и женского пола.

Поскольку патогенез болезни складывается из отдельных звеньев, по-видимому, с полигенными моделями можно сопоставлять распределение не только членов семьи по клиническому фенотипу в целом (болезнь), но и отдельных параклинических, иммунологических, биохимических показателей. Если будет выявлена ассоциация какого-либо показателя с болезнью, то это будет серьёзно указывать на его ключевое патогенетическое значение.

Особый способ клинико-генеалогического изучения предрасположенности к болезням — изучение заболеваемости биологических и приёмных родственников больных. В таких семьях имеется своеобразный контроль — генетически неродственные индивиды, связанные с пробандом общностью семейных средовых влияний. Анализ этих семей оказался особенно полезным для доказательства генетической предрасположенности к шизофрении и алкоголизму: заболеваемость в 2–3 раза выше у биологических родственников по сравнению с таковой у родственников, не имеющих кровного родства. В частности, частота алкоголизма у приёмных детей коррелирует с этим показателем у биологических родителей. У приёмных детей масса тела и явная полнота коррелируют с таковыми у биологических родителей, а не у членов семей, в которых выросли приёмные дети. Такая же закономерность отмечается при сравнении супругов. Например, частота желчнокаменной болезни у сибсов больных повышена по сравнению с общепопуляционной, но не повышена у супругов.

Таблица 6.2. Пропорции идентичных генов у родственников

Степень родства	Доля идентичных генов
I (родители, сибсы, дети)	1/2
II (дяди–тёти, племянники–племянницы, бабушки–дедушки, внуки–внучки, полусибсы)	1/4
III (двоюродные сибсы, прадедушки–прабабушки, правнуки–правнучки)	1/8

Использование близнецового метода для доказательства наследственной предрасположенности

Близнецовый метод считается достаточно объективным и чувствительным. Именно в данном разделе медицинской генетики на близнецовый метод возлагались наибольшие надежды. Все исследования проведены путём сравнения конкордантности моно- и дизиготных близнецов (первый вариант). Второй вариант близнецового метода — сравнение конкордантности вместе и порознь выросших монозиготных близнецов — не применялся из-за отсутствия соответствующих групп, хотя для изучения болезней с наследственной предрасположенностью он был бы более чувствительным. Обобщённые результаты использования близнецового метода для понимания природы разных заболеваний представлены в табл. 6.3.

Таблица 6.3. Конкордантность близнецовых пар для разных групп болезней

Заболевания	Конкордантность близнецов, %	
	монозиготных	дизиготных
Болезни с наследственной предрасположенностью	40–60	4–18
Аутосомно-доминантные болезни	100	50
Аутосомно-рецессивные болезни	100	25

С помощью близнецового метода проведены многочисленные исследования природы предрасположенности к сердечно-сосудистым болезням. В табл. 6.4 представлены некоторые обобщённые данные по изучению генетической компоненты в происхождении болезней этой группы. Как видно из данных табл. 6.4, во всех случаях конкордартность монозиготных близнецов выше, чем дизиготных.

На протяжении нескольких десятилетий одним из важных вопросов биологии и медицины являлся вопрос о природе злокачественных новообразований. С помощью близнецового метода изучали роль наследственности в происхождении опухолей. Несмотря на низкую конкордантность монозиготных близнецов, в 30–40-х годах был сделан вывод об определённом значении наследственной предрасположенности в возникновении злокачественных опухолей. В целом на основании близнецовых исследований было сделано заключение, что значение внешних факторов (особенно канцерогенных) в возникновении рака намного больше, чем наследственных. Теперь ясно, что подобная

Таблица 6.4. Предрасположенность к сердечно-сосудистым болезням по данным исследований близнецовым методом

Заболевания	Конкордантность близнецов, %	
	монозиготных	дизиготных
Гипертензия	26,2	10,0
Инфаркт миокарда	19,6	15,5
Инсульт	22,4	10,8
Ревматизм	26,0	10,5

Таблица 6.5. Генетический анализ наследственной предрасположенности к некоторым мультифакториальным болезням

Показатель	ИБС	Р	СД	ЯБ	Ш
Частота в общей популяции, %	19	2	0,6	0,6	~ 1
Частота повторных случаев среди родственников I степени родства, %	30–60	10	10	8	14
Конкордантность близнецов:					
монозиготных	67	37	42	50	67
дизиготных	43	7	12	14	18

Примечание. ИБС— ишемическая болезнь сердца; Р — ревматизм; СД — сахарный диабет; ЯБ — язвенная болезнь; Ш — шизофрения.

постановка вопроса («что больше, что меньше») в данном случае неправомерна. Главным итогом близнецовых исследований природы рака явилось привлечение внимания к генетической детерминации злокачественных новообразований. Для этого уже использовали клинико-генеалогический, цитогенетический и молекулярно-генетический методы, которые и определили прогресс в расшифровке природы злокачественных новообразований.

Близнецовый метод применялся для изучения наследственной природы такого сложного явления, как аллергия. Ряд авторов на небольших группах близнецов установили, что конкордантность монозиготных близнецов по разным проявлениям аллергических реакций выше, чем дизиготных.

Близнецовым методом также показана наследственная предрасположенность к некоторым инфекционным болезням (полиомиелит, туберкулёз). Конкордантность монозиготных близнецов по этим заболеваниям в несколько раз выше, чем дизиготных.

Выше были приведены доказательства существования полигенных болезней с наследственной предрасположенностью, полученные клинико-генеалогическим и близнецовым методами отдельно. В табл. 6.5 представлены доказательства генетической предрасположенности к широко распространённым болезням, полученные клинико-генеалогическим и близнецовым методами для одних и тех же нозологических форм.

Как видно из данных табл. 6.5, роль наследственности в происхождении самых распространённых болезней подтверждается обоими методами.

Популяционно-статистические методы

Такие подходы используются для доказательства наследственной предрасположенности к распространённым болезням не так часто, как клинико-генеалогический или близнецовый методы, хотя в ряде случаев они дают убедительные доказательства в пользу предрасположенности.

Например, сравнивая частоту какой-либо болезни в одной и той же популяции в группах живущих или работающих в разных условиях людей, можно определить роль внешних факторов (ориентировочно даже их долю) в происхождении болезни. Можно использовать и другой подход. Находят такие районы, в которых в одной и той же местности проживают разные этнические

группы, сохраняющие брачную изоляцию. Если в этих группах установился сходный образ жизни и питания, род занятий, то разница в частоте изучаемой болезни будет обусловлена различиями в комплексах (пулах) генов каждой популяции. Районы совместного проживания разных этнических групп с брачной изоляцией имеются в Азербайджане (азербайджанцы, русские, армяне), Узбекистане (узбеки, русские, таджики), Грузии (грузины, абхазцы) и других странах и республиках. При использовании популяционно-статистических методов надо быть особенно внимательным в подборе групп: должны быть одинаковыми внешние условия или, наоборот, надо выбрать строго изолированные этнические группы.

Оптимальный вариант изучения наследственной предрасположенности к какой-либо болезни — совместное применение популяционно-статистического, клинико-генеалогического и близнецового методов для проверки гипотезы о характере генетической предрасположенности. Такой подход называется генетико-эпидемиологическим.

ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ БОЛЕЗНЕЙ С НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬЮ

При мультифакториальной патологии наследственная предрасположенность может определяться многими генами. Весьма вероятно, что в общей картине данной предрасположенности преобладает эффект одного или немногих генов. Такие генные комплексы должны быть специфическими для каждой болезни, но это не означает, что для разных болезней в составе комплексов каждый раз имеются новые гены. Сравнительно ограниченное число биохимических реакций, ключевых для гомеостаза, позволяет ожидать преимущественно участия в подверженности разным заболеваниям какого-то числа одних и тех же генов.

В патогенезе мультифакториальных болезней могут участвовать аллели генов, вызывающих рецессивно передающиеся моногенные дефекты, которые не имеют прямого отношения к соответствующей болезни. Такие явления отмечены у гетерозиготных носителей генов, вызывающих «болезни репарации» ДНК — анемию Фанкони, синдром Блюма, атаксию-телеангиэктазию и некоторые другие. У лиц, гетерозиготных по этим генам, существенно повышена частота возникновения рака. В этом случае данные гены играют роль факторов, генетически предрасполагающих к болезни, и, по-видимому, болезнь возникает в результате ослабления иммунной системы элиминации соматических мутаций. Широкое распространение гетерозиготного носительства разных мутантных генов, возможно, ещё недостаточно оценено как потенциальный фактор предрасположенности к болезням.

Как же можно понять с общебиологической точки зрения участие наследственных факторов в возникновении болезней, детерминируемых и средой, и наследственностью? Хорошо известно, что каждый человек глубоко индивидуален по биологическим признакам. Полиморфизм у человека обширен. Можно говорить по меньшей мере о десятках тысяч полиморфных систем.

Эволюционная основа возникновения полиморфизма — большая приспособительная ценность определённых сочетаний наследственных признаков. Однако в полном соответствии с законами популяционной генетики наряду с хорошо приспособленными индивидами должны быть также индивиды с «неблагоприятными» сочетаниями наследственных факторов. Такие индивиды и составляют группу лиц с наследственной предрасположенностью к болезням.

Генетические факторы предрасположенности, как это видно из анализа клинико-генеалогического материала, представлены генами, по-видимому, не из одной, а из нескольких систем. Это так называемые **полигенные системы предрасположенности**. По характеру проявления они могут быть в виде двух вариантов: 1) с пороговым действием и 2) без порогового действия, когда результат действия увеличивается количественно в зависимости от накопления патологических генов.

На рис. 6.4 изображены гипотетические кривые распределения лиц с пороговым проявлением мультифакториальной наследственной патологии. Из рисунка видно существенное увеличение числа больных при семейной наследственной «отягощённости» факторами предрасположенности.

Всё многообразие клинических вариантов болезней с наследственной предрасположенностью отражает количественное накопление полигенных факторов предрасположенности, взаимодействующих с разными по силе факторами среды. Здесь речь идёт, конечно, о сложном их взаимодействии.

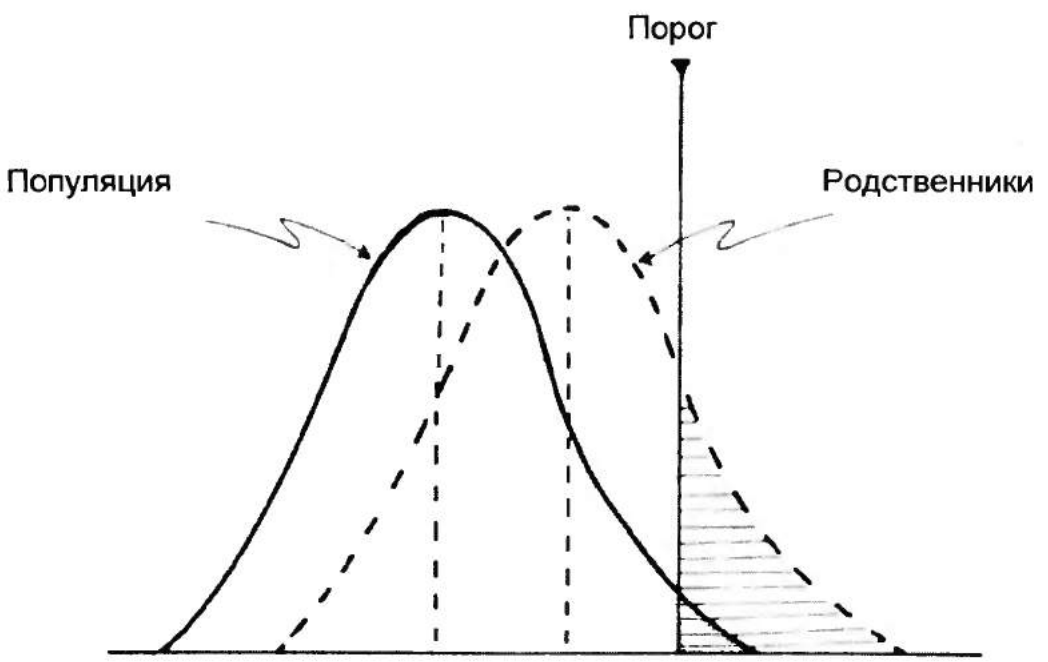


Рис. 6.4. Гипотетические кривые распределения лиц с мультифакториальной предрасположенностью разной степени (популяция и родственники больных I степени родства) и порогом проявления наследственной патологии. По оси абсцисс — степень предрасположенности, увеличивающаяся слева направо; по оси ординат — число лиц. Заштрихованная часть — больные.

В последние годы достигнуты определённые успехи в изучении болезней с наследственной предрасположенностью на основе анализа конкретных биохимических или иммунологических наследственно обусловленных признаков, предрасполагающих к болезням. Наряду с разработкой методов генетического анализа полигенно наследующихся признаков это можно считать принципиально новым направлением, позволяющим проникнуть в сущность предрасположенности к болезням. Для ряда заболеваний уже определены некоторые признаки или их сочетания.

Методология использования явления генетического полиморфизма для конкретизации генетических факторов предрасположенности к распространённым болезням состоит в сравнении частоты тех или иных полиморфных белков (Аг) при данной болезни и в контрольной группе здоровых индивидов. Такое изучение **ассоциации генетических маркёров с болезнями** имеет многолетнюю историю, начавшуюся ещё в 20-е годы с изучения частот групп крови системы АВ0 при разных болезнях. Это направление активизировалось в 50-х годах, когда была сформулирована концепция балансированного полиморфизма в популяциях человека. Новые полиморфные системы, которые открывались и изучались в генетике человека, «приобщали» к поискам ассоциаций с болезнями. Широкое развитие получил анализ ассоциаций разных болезней с Аг системы главного комплекса гистосовместимости (особенно с Аг HLA), чему способствовала хорошая изученность и белков, и генов HLA-локуса.

Большинство исследований ассоциаций болезней с маркёрами — эмпирические; положительные находки являются случайными. Это обусловлено недостаточным знанием патофизиологических и биохимических звеньев патогенеза большинства болезней, с одной стороны, и функционального значения большинства маркёров — с другой. Более осмысленно поиск ассоциаций будет развиваться по мере накопления тех и других знаний. Так, будет возрастать и значение этого направления в генетике болезней с наследственной предрасположенностью. Пока оправдан выбор любых маркёров для выяснения их значения при самых разных болезнях. На этом пути накоплены особенно обширные сведения об ассоциациях болезней с иммунологическими маркёрами — Аг групп крови АВ0 и системы HLA, с гаптоглобинами крови и секретором.

Ассоциации Аг системы АВ0 проверены на большом числе нозологических форм. В табл. 6.6 приведены обобщённые данные по этим ассоциациям. Ассоциацию характеризуют показателем «относительная частота риска» — X, который в табл. 6.6 выражен в долях единицы. Его получают путём сравнения частоты двух маркёров (например, М1 и М2) в группе индивидов с данными заболеваниями (оп) и здоровых (к) лиц:

$$X = \frac{\text{М1(оп)} \times \text{М2(к)}}{\text{М1(к)} \times \text{М2(оп)}}.$$

Значение X равно 1 при отсутствии различий между сравниваемыми группами лиц. Оно либо больше, либо меньше 1, при этом доля повышения характеризует величину риска.

В табл. 6.6 представлена лишь небольшая часть информации об ассоциациях групп крови АВ0 с болезнями. У индивидов с группой крови А(II) по сравнению с лицами с группой крови 0(I) достоверно чаще наблюдается рак желудка,

Таблица 6.6. Ассоциации некоторых неинфекционных болезней с группами крови системы АВ0

Болезнь	Сравниваемые группы крови	Величина относительного риска по отношению к контролю
Рак желудка	A : 0	1,224
Рак поджелудочной железы	A : 0	1,236
Рак яичника	A : 0	1,279
Язва двенадцатиперстной кишки	0 : A	1,349
	0 : A+B+AB	1,334
Язва двенадцатиперстной кишки и желудка	0 : A	1,529
	0 : A+B+AB	1,356
Ревматизм	0 : A	1,235
Пернициозная анемия	A : 0	1,245
Ишемическая болезнь сердца	A : 0	1,181
	A+B+AB : 0	1,174
Холецистит и желчнокаменная болезнь	A : 0	1,173
Тромбоэмболии	A : 0	1,613
	A+B+AB : 0	1,604

толстой кишки, яичника, шейки матки и других локализаций. Повышенный риск сохраняется также в отношении пернициозной анемии, ревматизма, ишемической болезни сердца и особенно тромбоэмболии. Обладатели группы крови 0(I) чаще страдают язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки. В большом числе работ, проведённых на больших выборках индивидов при многих других болезнях, частоты групп крови остаются общепопуляционными (например, при врождённых пороках сердца, почек и др.). Следует, однако, отметить, что обнаруживаемые ассоциации отличаются небольшой величиной: риск для большинства из них повышается на 10–30%. Следовательно, соответствующие аллели не являются главными генами, обусловливающими происхождение указанных мультифакториальных болезней.

Значение обнаруженных ассоциаций с группами крови АВ0 остаётся неясным, поэтому эти факты мало что дали для объяснения генетических основ предрасположенности к опухолям, язвенной болезни и др.

Ассоциация Аг главного комплекса гистосовместимости изучена в основном по системе антигенов HLA. Основные результаты, полученные по самым разнообразным болезням, представлены в табл. 6.7.

По сравнению с ассоциациями, выясненными для групп крови АВ0, ассоциации с Аг HLA имеют отличия уже по самой феноменологии. Как видно из

Таблица 6.7. Ассоциации некоторых неинфекционных болезней с системой антигенов HLA

Болезнь	Антиген	Величина относительного риска, %
Анкилозирующий спондилит	B27	90
Болезнь Райтера	B27	37
Псориаз	DR7	43
Юношеский ревматоидный артрит	D/DR5	5
Инсулинзависимый сахарный диабет	DR3/4	33
Язвенный колит и болезнь Крона	DR2	10–30
Целиакия	DR3	17

данных табл. 6.7, в большинстве случаев ассоциации весьма существенны. Относительный риск во много раз выше у носителей соответствующего Аг. Эти величины особенно велики для многих болезней суставов, особенно анкилозирующего спондилита. Достоверных ассоциаций маркёров HLA с теми болезнями, которые обнаруживали связь с Аг крови системы АВ0, как правило, нет. Отсюда можно сделать вывод о различных патогенетических механизмах участия Аг разных систем в предрасположенности к болезням.

Существуют гипотезы об иммунных механизмах участия белков локуса DR в патогенезе болезней. Хронический гепатит, ревматоидный артрит, тиреотоксикоз, множественный склероз и некоторые другие болезни чаще встречаются у обладателей Аг группы DR. Аллели этого локуса тесно сцеплены с генами иммунного ответа, кроме того, им придаётся важное значение в кодировании участвующих в иммунном ответе рецепторов клеточной оболочки. Вместе с тем указанные болезни относятся к разряду аутоиммунных или к болезням с участием иммунного фактора в патогенезе. Для множественного склероза описана также ассоциация с Аг HLA-B7. Этот Аг, по-видимому, связан с пониженным иммунным ответом, в то же время в этиологии множественного склероза определённая роль приписывается вялотекущей вирусной инфекции.

В целом механизмы ассоциаций аллелей системы HLA мало понятны. Предположительно они могут включать следующие характеристики: 1) молекулярную мимикрию (перекрёстная реактивность между вирусами, бактериями, внешнесредовыми факторами и Аг HLA); 2) гены иммунного ответа, сцепленные с HLA; 3) комплементарные гены, сцепленные с HLA; 4) гены ферментов, сцепленные с HLA; 5) Аг HLA, функционируюшие как рецепторы вирусных патогенов; 6) сцепленные гены, детерминирующие или контролирующие процессы дифференцировки; 7) разрушение или модификацию Аг HLA как результат воздействия инфекционного агента, лекарства и внешнесредового фактора. Понимание этих механизмов позволит глубже изучить патогенез болезни.

Большое число работ посвящено изучению ассоциаций болезней с другими полиморфными системами, например с тем или иным фенотипом сывороточного белка гаптоглобина (Hp 1-1, 2-1 и 2-2). Так, больные как острым, так и хроническим лимфобластным лейкозом по сравнению с группой контрольных здоровых лиц и больных миелоидным лейкозом более часто имеют фенотип Hp 1-1 и редко — фенотип Hp 2-2. Риск заболеть указанной формой лейкоза для обладателей первого фенотипа в 3,5 раза выше, чем второго.

ГЕНЕТИКА ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

Среди многочисленных и широко распространённых мультифакториальных болезней большую группу по числу нозологических форм и частоте возникновения занимают злокачественные новообразования. Их генетика привлекла внимание уже в 30-х годах XX столетия. Клинико-генеалогическим и близнецовым методами было показано значение наследственных факторов в происхождении злокачественных новообразований в целом. В то же время в этом процессе не менее демонстративно была доказана роль факторов окружающей

среды. Например, известны профессиональные формы рака у рентгенологов, рак кожи у лиц, контактирующих с каменноугольной смолой, рак мочевого пузыря у работников анилиновых производств, ангиосаркома печени у работающих с поливинилхлоридом, рак лёгких у работников асбестовых заводов, первичный рак печени как следствие вирусного гепатита и др.

Процесс канцерогенеза, несомненно, многоступенчатый, и, следовательно, конечный результат мультифакториально обусловлен. Выделяют 3 главные стадии возникновения и роста опухоли: инициацию, промоцию, прогрессию. На каждой из них развёртываются скоординированные в патологическом направлении процессы сначала на молекулярном, а затем на клеточном уровне.

Хотя в последние годы достигнуты очень большие успехи в молекулярно-генетической расшифровке генетической природы злокачественных новообразований, всё же многие процессы взаимодействия генетических и средовых факторов ещё неясны. Злокачественные новообразования относятся к группе генетических соматических болезней (или генетических болезней соматических клеток), поскольку наследственные структуры в злокачественных клетках всегда имеют мутационные изменения на генном, хромосомном или геномном уровне. Закономерности генетических соматических болезней очень сложны и ещё трудны для классификации. Мутации, определяющие развитие опухоли, могут быть герминативными или соматическими. В первом случае они существуют уже в гамете и, следовательно, присутствуют во всех клетках организма, во втором — возникают в соматической клетке как результат постоянно протекающего спонтанного или индуцированного мутационного процесса. Возникновение опухоли часто начинается с мутации в соматических клетках, в которых уже есть мутация в том же локусе герминативного происхождения.

В большинстве случаев злокачественных новообразований человека нет чёткого разделения, какие этапы обусловлены наследственностью, а какие — факторами среды. Некоторые методические подходы помогают дифференцировать роль наследственных и средовых факторов. Это эпидемиологические (или популяционно-статистические), семейные и близнецовые исследования, ассоциации с генетическими маркёрами, биохимические исследования и эксперименты на животных.

Эпидемиологические исследования показывают, что распространённость таких форм злокачественных новообразований, как рак молочной железы и рак желудка, в разных популяциях различается. Например, частота рака молочной железы у женщин Северной Америки и Западной Европы в 8 раз выше, чем у женщин японского и китайского происхождения, а риск возникновения рака желудка у японцев и китайцев в 10 раз ниже, чем у жителей Западной Европы. Однако разница уменьшается, хотя и не ликвидируется, через 2—3 поколения при условии жизни китайцев и японцев в странах Западной Европы и Северной Америки.

Семейные исследования показывают, что если у женщины-пробанда возник рак молочной железы, то у родственниц I степени родства риск возникновения той же формы рака в 2—3 раза выше. Подобные сведения получены при раке желудка.

Наследственная предрасположенность к злокачественным новообразованиям в меньшей степени выявляется в близнецовых исследованиях. Разница в

уровне конкордантности моно- и дизиготных близнецов имеется, но она небольшая.

В развитии опухолей принимают участие ДНК-вирусы и ретровирусы, которые интегрируются в геном клеток. Изучение их роли привело к открытию **онкогенов** в клетках млекопитающих. В нормальных клетках млекопитающих имеются последовательности ДНК, гомологичные вирусным онкогенам. Их назвали **протоонкогенами** (нормальный ген) или клеточными онкогенами (с онкогенными свойствами).

Онкогены классифицируют на основе их клеточной локализации и функции кодируемых ими онкобелков на пути сигнальной трансдукции. Обнаружены и подробно изучены уже целые семейства онкогенов, относящихся к следующим функциональным системам клетки: факторы роста, рецепторы факторов роста, ГТФ-связывающие белки, пострецепторные тирозинкиназы, цитоплазматические онкогены, ядерные онкогены, онкогены апоптоза. В каждом из этих семейств выявлено несколько онкогенов, а общее их число превышает 30.

В организме протоонкогены могут трансформироваться в клеточные онкогены и запускать **генетический процесс озлокачествления** через один из четырёх механизмов. Результатом этого будет накопление в клетке достаточного количества онкогенных продуктов.

1. Когда ретровирус интегрируется в хромосому вблизи протоонкогена, может начаться его неконтролируемая экспрессия, или **инсерционный** (вставочный) **мутагенез**.

2. Второй механизм онкогенеза — **амплификация гена**. Этот процесс повышает число копий онкогена в клетке в сотни раз, что ведёт к образованию большого количества соответствующих онкопротеинов. Амплификация специфических протоонкогенов — признак определённых опухолей (например, в мелкоклеточном раке легкого находят амплификацию *C-myc*, *N-myc* и *L-myc* онкогенов).

3. Мутации в кодирующих последовательностях протоонкогенов могут приводить к их активации и экспрессии онкогенных белков. Наряду с генными мутациями может наблюдаться существенная амплификация этого онкогена, что усиливает онкогенные свойства клетки.

4. Хромосомные мутации, а именно транслокации, могут нарушать биохимическую функцию или уровень протоонкогенной активности из-за другого «окружения» протоонкогена. Примером может быть хронический миелоидный лейкоз, при котором можно обнаружить так называемую филадельфийскую хромосому. Участок длинного плеча хромосомы 22 транслоцирован на длинное плечо хромосомы 9, а совсем небольшой участок хромосомы 9 реципрокно присоединён к хромосоме 22. В результате этой транслокации t(9;22)(q34; q11) клеточный онкоген *c-abl* с хромосомы 9 переносится в регион хромосомы 22 (ген *bcr*), что приводит к синтезу химерного продукта (c-abl и bcr), обладающего онкогенными свойствами.

Для большинства процессов в организме для поддержания гомеостаза по какому-либо свойству эволюционно приобретались прямая и противоположная функции (например, свёртывание крови и фибринолиз). Такая закономерность обнаружена в клетках в отношении онкогенности. В конце 60-х годов

XX века при гибридизации злокачественных клеток с нормальными была выявлена супрессия (подавление) злокачественных свойств клетки. Возврат клетки к неограниченному размножению происходил после потери определённой хромосомы. Это позволило сформулировать понятие о наличии в геноме особой группы генов, названных **антионкогенами,** или генами-супрессорами опухолей. Это аутосомно-доминантные гены.

Функция антионкогенов — подавлять пролиферацию клеток, если она возникнет в несоответствующем месте и в несоответствующее время. Если в обоих локусах (материнского и отцовского происхождения) антионкоген будет мутантным или делетированным, то начинается неконтролируемая пролиферация клеток. Вначале цитогенетическими, а позже молекулярно-генетическими исследованиями установлены следующие **закономерности действия генов-супрессоров опухолей**.

Индивид наследует от одного из родителей мутацию в локусе гена-супрессора. Это может быть один из вариантов генной мутации или микроделеция. Гетерозиготность индивида по данному локусу страхует его от возникновения опухоли, поскольку ген-супрессор — доминантный ген. Однако в процессе жизни в соматических клетках идёт мутационный процесс, в том числе могут возникнуть мутации в «здоровой» хромосоме. Это приводит к потере гетерозиготности. Клетка будет гомозиготна, и, следовательно, снимается супрессия онкогенности. Это явление называется **потерей конституциональной (врождённой) гетерозиготности** (рис. 6.5). Как видно из рис. 6.5, отец гомозиготен по нормальному аллелю, мать гетерозиготна. Оба родителя имеют нормальный фенотип (без опухолей). Ребёнок унаследовал от матери мутантный аллель гена-супрессора. В онтогенезе в одной или нескольких клетках в тканях, специфических для конкретного вида опухоли (например, в сетчатке для ретинобластомы), возникает мутация гена-супрессора в отцовской хромосоме, что приводит к потере гетерозиготности и снятию антионкогенного контроля. Начинается неконтролируемое размножение клеток.



Рис. 6.5. Схема потери конституциональной гетерозиготности по гену-супрессору опухоли (объяснение в тексте).

У человека уже описано много синдромов, при которых потеря гетерозиготности ведёт к злокачественным новообразованиям (табл. 6.8). Для многих из этих форм известна не только хромосомная локализация гена, но и его структура, мутации и первичные продукты действия генов.

Как видно из табл. 6.8, для возникновения одной и той же опухоли необходима потеря гетерозиготности не в одном, а в нескольких локусах. Кроме того, нужны ещё мутации в онкогенах. Многокомпонентность генетических событий очевидна.

На схеме 6.2 представлена роль генетических событий в генезе колоректального рака. К таковым относятся конституционная гетерозиготность по локусу 5q, потеря этой гетерозиготности, мутация в онкогене *K-ras* и т.д. Трансфор-

Таблица 6.8. Синдромы и злокачественные опухоли с потерей гетерозиготности

Синдром или опухоль	Хромосомная локализация
Ретинобластома	13q
Остеосаркома	13q, 17p
Опухоль Вильмса	11p
Рак почки	3p
Болезнь Хиппеля–Линдау	3p
Рак мочевого пузыря	9q, 11p, 17p
Рак лёгких	3p, 13q, 17p
Рак молочной железы	1q, 3p, 13q, 17p
Синдром Беквита–Видеманна	3p, 11p, 13q, 17p
Рабдомиосаркома	11p
Рак печени	11p
Гепатоцеллюлярный рак	11p
Рак желудка	13q
Семейный аденоматозный полипоз	5q
Колоректальный рак	5q, 17p, 18q
Нейрофиброматоз 1-го типа	17q
Нейрофиброматоз 2-го типа	22q
Менингеома	22q
Множественная эндокринная неоплазия I типа	11q
Инсулинома	11q
Медуллярный рак щитовидной железы	1p
Феохромоцитома	1p

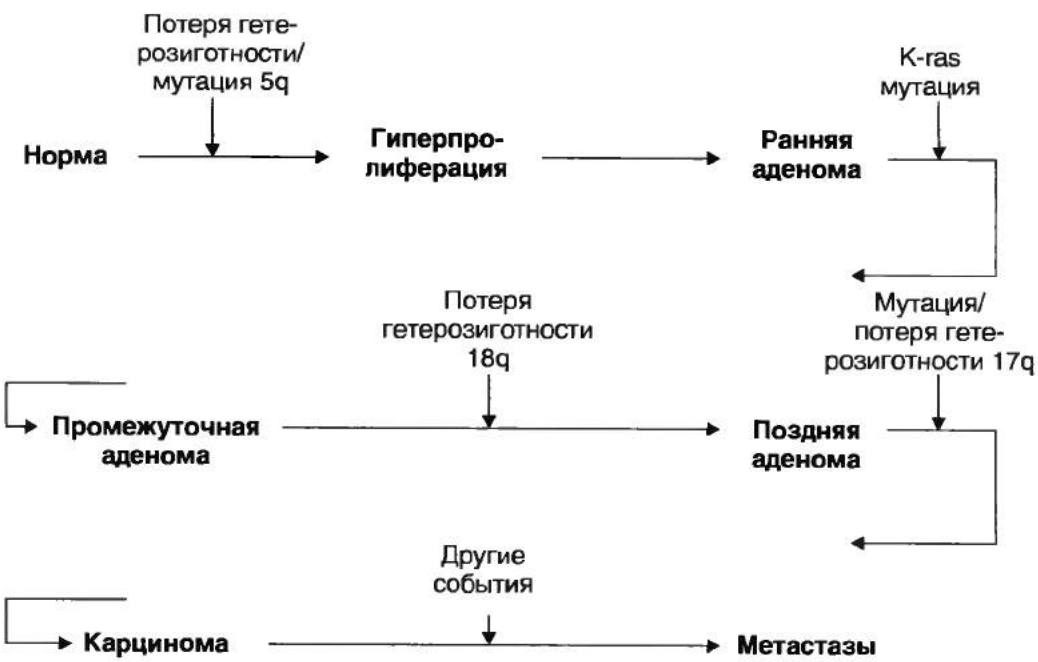


Схема 6.2. Роль генетических событий в генезе колоректального рака.

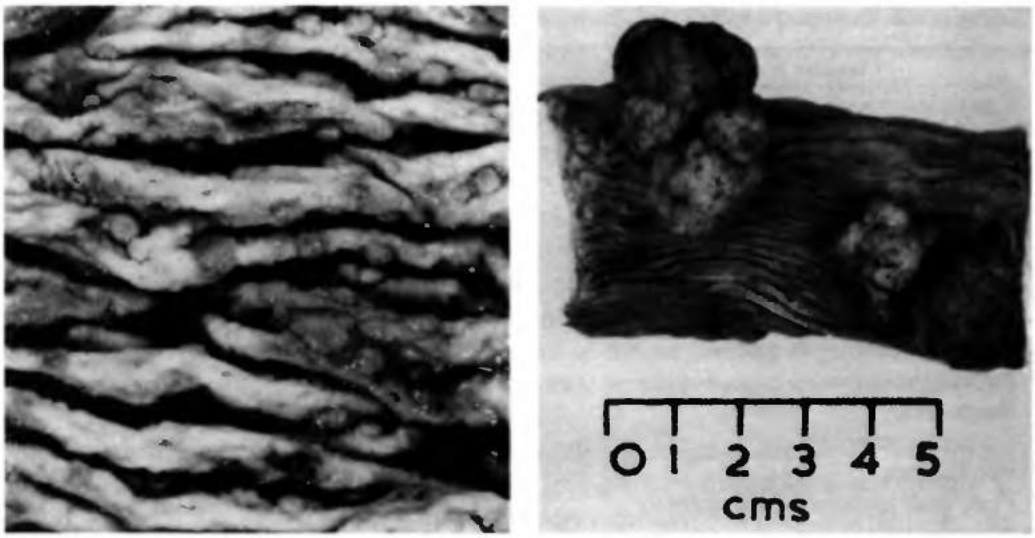


Рис. 6.6. Аденоматозные полипы в толстой кишке у 7-летнего ребёнка. Начальная стадия колоректального рака.

мация вначале доброкачественных аденом (рис. 6.6) в злокачественные происходит за счёт накопления мутаций и потери гетерозиготности. Последовательность генетических событий не имеет принципиального значения для конечного эффекта (опухоли). Важно, чтобы в клетке произошли все события. Например, при потере гетерозиготности 18q и 17q до того, как возникла мутация *K-ras*, не может начаться рост ранней аденомы. Однако, как только произойдёт мутация в гене *K-ras*, гиперпролиферация быстро «проскочит» стадию промежуточной и поздней аденомы, поскольку в ткани уже есть предпосылки для интенсивного размножения клеток в виде потери гетерозиготности 18q и 17q.

Наряду с формами злокачественных новообразований, развивающихся на основе унаследованных мутаций (это около 5% случаев рака молочной железы и толстой кишки), имеются также семейные синдромы, предрасполагающие к раку. Признаками наличия таких синдромов в семье являются: 1) широко распространённые злокачественные опухоли у близких родственников (I и II степени родства); 2) несколько близких родственников со сходными формами рака (например, молочной железы и яичника, кишечника и эндометрия); 3) два члена семьи со сходными редкими формами рака; 4) необычно ранний возраст начала; 5) двусторонние опухоли парных органов; 6) синхронность или непрерывность возникновения опухолей; 7) опухоли в органах двух разных систем у одного индивида.

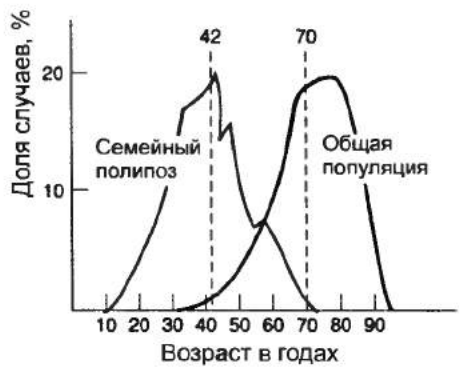


Рис. 6.7. Распределение по возрасту пациентов с разными формами рака толстой кишки.

На рис. 6.7 представлены данные о распределении лиц по возрасту заболевания при семейном полипозном раке толстой

кишки и в общей популяции. Как видно из рис. 6.7, семейный полипозный рак начинается даже у детей и подростков. Средний возраст начала болезни равен 42 годам при семейном полипозном раке и 70 годам в общей популяции.

На рис. 6.8 приведены три родословные, «отягощённые» злокачественными новообразованиями в нескольких поколениях. Такие случаи называют «раковыми семьями».

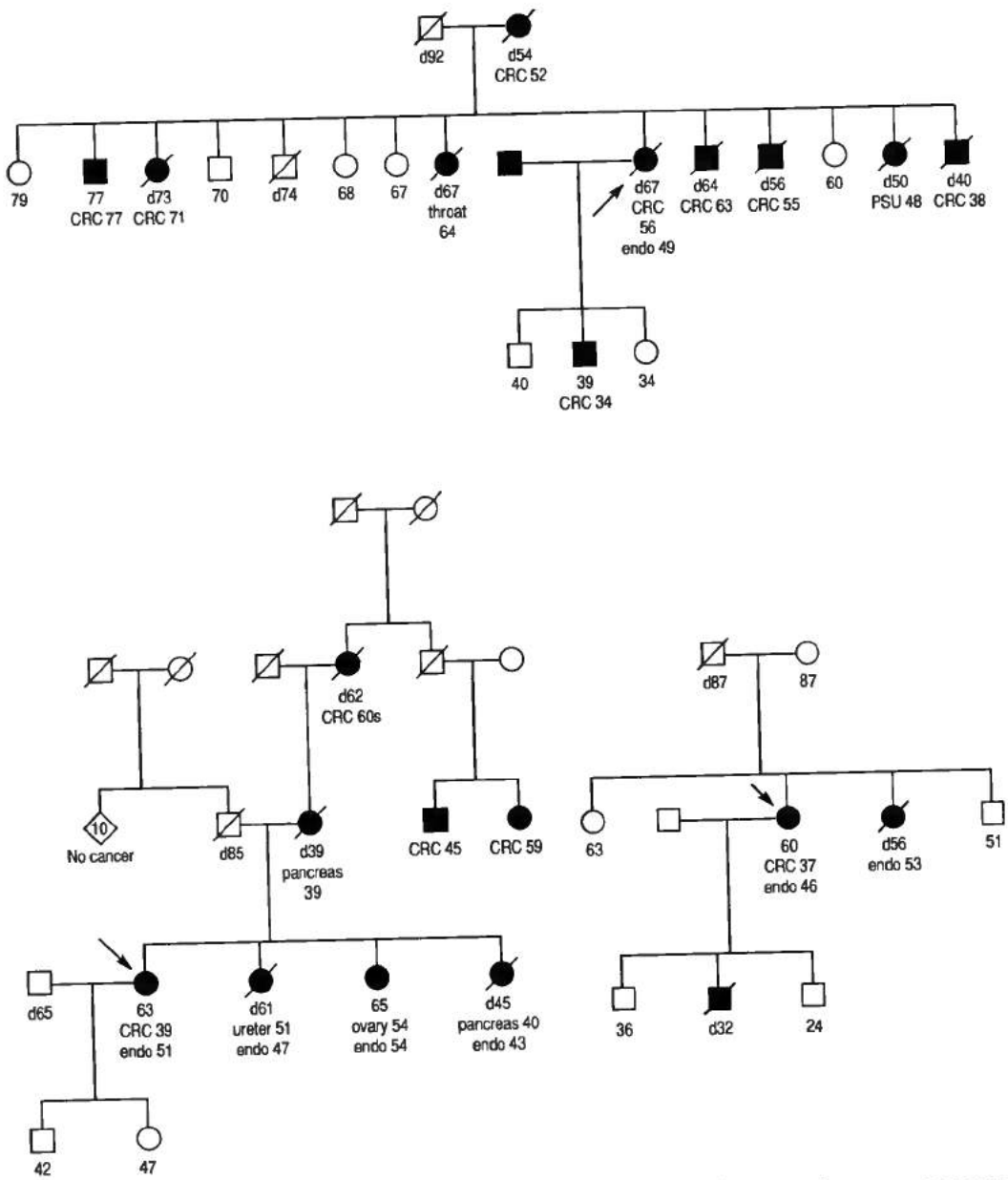


Рис. 6.8. Примеры «раковых семей». CRC — колоректальный рак; endo — рак эндометрия; PSU — первичное место рака неизвестно; d — смерть.

Известно уже не менее 14 семейных наследственных синдромов, предрасполагающих к раку, в том числе к наследственному неполипозному колоректальному раку (синдром Линча I и II), семейному аденоматозному полипозу, ретинобластоме, синдрому Ли-Фроумени, раку молочной железы и др. Для всех известна локализация гена, а для некоторых и его структура, что позволяет проводить их генетическую диагностику задолго до развития опухолей.

Разобранные выше элементы канцерогенеза (протоонкогены, клеточные онкогены, антионкогены, потеря гетерозиготности по генам-супрессорам, ассоциации с генетическими маркёрами) не исчерпывают всей многокомпонентности генетического предрасположения к раку и многофакторности причин опухолевого процесса. Можно определить по меньшей мере ещё две группы наследственных характеристик индивида, имеющих отношение к канцерогенезу.

Во-первых, процессы репарации ДНК. В поддержании генетического гомеостаза ДНК и стабильности генетических структур клетки, а именно они определяют нормальное поведение клетки, существенную роль играют репаративные процессы. Организм человека располагает уникальными возможностями репарации возникающих спонтанно или под влиянием внешних факторов повреждений ДНК, ведущих к мутациям (темновая, эксцизионная репарация, внеплановый синтез ДНК). Наследственные аномалии в системах репарации ДНК ведут к злокачественным новообразованиям (пигментная ксеродерма, наследственный неполипозный колоректальный рак, атаксия-телеангиэктазия и др.).

Во-вторых, метаболизм канцерогенов в организме определяется биохимическими системами, многие из которых представлены генетически полиморфными формами. Полиморфизм активирующих ксенобиотики ферментов (эстеразы, оксигеназы, изоформа цитохрома P450) и детоксицирующих ферментов (различные трансферазы) определяет индивидуальную чувствительность к канцерогенным воздействиям (*см.* главу 7).

Таким образом, медико-генетическое консультирование семьи с наследственной предрасположенностью к злокачественным новообразованиям — сложнейшая задача. Требуются специальная подготовка врачей-генетиков в вопросах генетических основ канцерогенеза и хорошая лабораторная база. Только такое сочетание позволит правильно выявить предрасположенность членов семьи, определить необходимость их диспансерного наблюдения и характер профилактических мероприятий.

ЗНАЧЕНИЕ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ В ОБЩЕЙ ПАТОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА

Можно с уверенностью утверждать, что значение наследственной предрасположенности в патологии человека (заболеваемость, смертность, социальная дизадаптация) достаточно большое. Об этом свидетельствуют данные о высокой частоте длительных и тяжёлых форм широко распространённых болезней (гипертоническая болезнь, атеросклероз, аллергия, шизофрения, сахарный

диабет, язвенная болезнь, псориаз, врождённые пороки развития). Безусловно, с возрастом увеличивается вклад наследственной предрасположенности в развитие патологии, но и в детском возрасте он немалый. Речь идёт не только о врождённых пороках развития, но и об атопических иммунных состояниях, целиакии, повышенной чувствительности к некоторым пищевым веществам.

Общепринятая оценка общей доли наследственной предрасположенности к болезням в детском возрасте составляет не менее 10%, в среднем возрасте существенно повышается, а в пожилом составляет 25–50%. Это видно из числа обращений к врачу, занятости коечного фонда, высокой частоты выхода на пенсию по инвалидности, из сокращения продолжительности жизни.

При разработке мер профилактики болезней с наследственной предрасположенностью и оценке их роли в патологии человека необходимо учитывать, что закономерности распространения таких болезней достаточно сложные. Распространённость указанных болезней значительно варьирует в разных популяциях. Причины таких вариаций можно объяснить различиями генетических и внешних факторов. В результате генетических процессов (отбор, дрейф генов, миграция) в популяциях человека гены предрасположенности могут накапливаться или элиминироваться. Даже при равных условиях среды это может привести к разной заболеваемости. В то же время при одинаковой частоте «предрасполагающих» аллелей или их сочетаний в популяциях частота болезней с наследственной предрасположенностью может быть разной, если условия среды различаются.

Прогресс в изучении болезней с наследственной предрасположенностью обеспечивается расшифровкой генома человека. На основе «инвентаризации» генов предрасположенности и знания условий их патологического проявления могут разрабатываться профилактические мероприятия, включая своевременную диспансеризацию лиц, предрасположенных к заболеванию.

Молекулярно-генетические методы диагностики мутаций и генотипирования по многим маркёрам позволяют проводить доклиническую диагностику наследственной предрасположенности. Так, она уже сейчас возможна для многих генов: 1) вызывающих злокачественные новообразования (ретинобластома, опухоль Вильмса, разные формы колоректального рака, рак молочной железы и др.); 2) способствующих развитию атеросклероза (рецептор ЛПНП, АроВ, система свёртывания крови и др.); 3) определяющих некоторые формы гипертонической болезни.

Ключевые слова и понятия

Генетические основы предрасположенности
Болезни с наследственной предрасположенностью (определение и классификация)
Основные группы болезней с наследственной предрасположенностью
Причины болезней с наследственной предрасположенностью
Характеристика родословных при болезнях с наследственной предрасположенностью
Клинико-генетические доказательства предрасположенности

Доказательства наличия предрасположенности близнецовым методом
Генетико-эпидемиологический подход
Гетерозиготность как фактор предрасположенности
Порог предрасположенности
Аддитивное действие генов
Главные гены предрасположенности
Генетический маркёр
Ассоциации болезней с маркёрами (общая концепция)
Ассоциация Аг АВ0 с болезнями
Ассоциация Аг HLA с болезнями
Наследственная предрасположенность и профилактика
Молекулярно-генетические механизмы канцерогенеза
Онкогены и гены-супрессоры опухолей
Потеря конституциональной гетерозиготности
Предрасполагающие к раку наследственные синдромы
Генетические основы индивидуальных различий метаболизма канцерогенов

Контрольно-обучающие вопросы

1. Укажите болезни, относящиеся к мультифакториальным:
а) гемофилия, талассемия, серповидноклеточная анемия;
б) врождённые пороки сердца, почек, диафрагмальная грыжа;
в) шизофрения, эпилепсия, маниакально-депрессивный психоз;
г) рак желудка, поджелудочной железы.

2. Какие методы используются для доказательства мультифакториальной природы болезни:
а) близнецовый;
б) исследование ассоциации генетических маркёров с болезнью;
в) цитогенетический;
г) клинико-генеалогический;
д) популяционно-статистический.

3. Мультифакториальные болезии характеризуются:
а) высокой частотой в популяции;
б) низкой частотой в популяции.

4. Укажите, что означает ассоциация мультифакториальной болезни с полиморфными системами:
а) более высокую частоту определённого маркёра среди больных по сравнению с таковой у здоровых;
б) расположение гена, обусловливающего болезнь, и гена маркерного признака на одной хромосоме;
в) наличие рекомбинации между геном болезни и геном полиморфной системы.

5. В основе клеточного онкогенеза могут лежать следующие генетические механизмы:
а) структурные хромосомные перестройки;
б) увеличение копий онкогена;
в) наличие мутантного аллеля антионкогена;
г) изменение последовательности ДНК в протоонкогене.

6. Повышенный риск мультифакториальной болезни оценивают на основании учёта:
а) близкого родства супругов;
б) данных клинико-генеалогического анализа;
в) вредных привычек;
г) наличия специфического биохимического маркёра.

7. Для мультифакториальных болезней характерны:
а) различия больных по полу и возрасту;
б) широкий спектр клинических проявлений;
в) менделирующий характер;
г) популяционные различия в частоте.

8. Укажите этиологические генетические факторы при мультифакториальной патологии:
а) действие двух аллелей гена одного локуса;
б) микроделеции и другие микроперестройки какой-либо хромосомы;
в) эффект единичного гена;
г) аддитивный эффект многих генов с различным относительным вкладом каждого в патогенез.

9. К факторам, повышающим риск мультифакториальной болезни, относятся:
а) наличие аналогичной болезни у кровных родственников;
б) гетерозиготность по аутосомно-рецессивной болезни;
в) вредные факторы окружающей среды;

г) большое число детей в семье.

10. Назовите возможные механизмы потери конституциональной гетерозиготности по антионкогену:
а) потеря участка хромосомы с нормальным аллелем антионкогена;
б) амплификация антионкогена;
в) мутация нормального аллеля антионкогена;
г) митотический кроссинговер между хромосомами с нормальным и мутантным аллелем.

11. Какие внешнесредовые факторы способствуют реализации предрасположенности к ишемической болезни сердца:
а) жирная пища;
б) физическая активность;
в) пища высокой энергетической ценности;
г) курение.

12. К болезням с мультифакториально обусловленной предрасположенностью относятся:
а) шизофрения;
б) ишемическая болезнь сердца;
в) язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки;
г) галактоземия.

13. Укажите, на основании чего индивида можно отнести в группу повышенного риска по мультифакториальной болезни:
а) генеалогических данных;
б) специальных иммунологических или биохимических показателей;
в) тяжести течения болезни;
г) результатов цитогенетического исследования.

14. Укажите доказательства генетической обусловленности мультифакториальных болезней:
а) болезнь передаётся соответственно менделевским законам наследования;
б) наличие более высокой конкордантности у монозиготных близнецов по сравнению с таковой у дизиготных близнецов в сходных средовых условиях;
в) более высокая заболеваемость у биологических родственников, чем у не имеющих кровного родства.

15. Коэффициент наследуемости отражает:
а) тяжесть заболевания;
б) вероятность развития заболевания у родственников пробанда;
в) вклад генетических факторов в подверженность заболеванию;
г) часть вариации количественного показателя, определяемую наследственными факторами.

16. Степень генетической детерминации мультифакториально обусловленного признака отражает:
а) коэффициент инбридинга;
б) коэффициент наследуемости;
в) показатель пенетрантности;
г) долю клеток с мутацией хромосом при мозаичном кариотипе.

17. Какие признаки могут свидетельствовать о семейной форме рака:
а) двусторонний рак лёгких у работника асбестового производства;
б) опухоль мозга и молочной железы у женщины;
в) рак толстой кишки у 32-летнего мужчины;
г) двусторонняя опухоль почек у 37-летней женщины.

18. Укажите болезни, относящиеся к мультифакториальным:
а) дефекты нервной трубки;
б) семейная гиперхолестеринемия;
в) муковисцидоз;
г) бронхиальная астма, нейродермит, атопический дерматит.

19. Повышенный риск развития мультифакториальной болезни может быть выявлен:
а) клинико-генеалогическим методом;
б) цитогенетическим методом;
в) биохимическим методом;
г) нагрузочными тестами.

20. Какие факторы препятствуют реализации наследственной предрасположенности к гипертонической болезни:
а) занятия физической культурой;
б) эмоциональные нагрузки;
в) правильное чередование труда и отдыха;
г) употребление алкоголя.

21. К болезням с мультифакториально обусловленной предрасположенностью относятся:
а) гемохроматоз;
б) псориаз;
в) болезнь Вильсона–Коновалова;
г) болезнь Бехтерева.

22. Каких факторов внешней среды следует избегать при высокой семейной предрасположенности к бронхиальной астме:
а) приёма антибиотиков;
б) инфекции верхних дыхательных путей;
в) контакта с аллергенами;
г) инсоляции.

23. Какие характерные особениости свидетельствуют о мультифакториальной природе заболевания:

а) заболевание возникает чаще у женщин, чем у мужчин;
б) частота болезни в популяции составляет 4%, а среди детей больных родителей — 50%;
в) заболевание возникает чаще у детей больных, чем у их внуков;
г) риск повтора для второго ребёнка выше, когда больны оба родителя.

24. Подберите правильные ответы для следующих характеристик:

1) могут активироваться амплификацией, транслокацией или мутацией гена;
2) потеря функции ведёт к развитию опухоли;
3) присутствуют в клетках здоровых людей;
4) являются аутосомно-доминантными.

а) онкогены и протоонкогены;
б) гены-супрессоры опухолей.

Not for sale !!!
For preview only !!!
If You like this book - buy it!

Scanned by Mykhaylo (molbiol@ukr.net)

ГЛАВА 7

ЭКОЛОГИЧЕСКАЯ ГЕНЕТИКА. ФАРМАКОГЕНЕТИКА

ОБЩИЕ ВОПРОСЫ

Экологическая генетика человека изучает влияние факторов среды обитания на наследственность. От воздействия факторов окружающей среды на функцию и структуру генотипа выявляются два типа эффектов: 1) изменение проявления действия определённых аллелей при влиянии на организм специфических факторов; 2) изменение генетического материала у индивида и в популяциях.

Эффекты первого типа у человека проявляются на индивидуальном уровне в виде патологических реакций (болезней), а на популяционном уровне — в виде большей или меньшей приспособленности (адаптация, акклиматизация). Патологические проявления аллелей факторов среды называются **экогенетическими реакциями**, или **болезнями**. Сокращенно этот раздел называется экогенетикой человека.

Эффекты второго типа — индуцированный окружающей средой (в широком смысле слова) мутационный процесс и отбор. Оба эти процесса ведут к повышению темпов наследственной изменчивости человека на индивидуальном и популяционном уровнях.

Основы экологической генетики человека лежат в общебиологических закономерностях эволюции. Изменение генотипов ведёт к изменению организмов (популяций), а отбор в популяциях в свою очередь формирует генофонд популяций. Следовательно, эволюция какого-либо биологического вида, в том числе и человека, — эволюция его генотипа.

Источником изменчивости как основы эволюции служат мутации. Постоянный, оптимальный для данного вида в конкретных условиях среды уровень мутационного процесса — существенная и постоянная биологическая характеристика вида.

Окружающая среда ведёт к отбору, выживанию, «процветанию» популяции или группы особей в зависимости

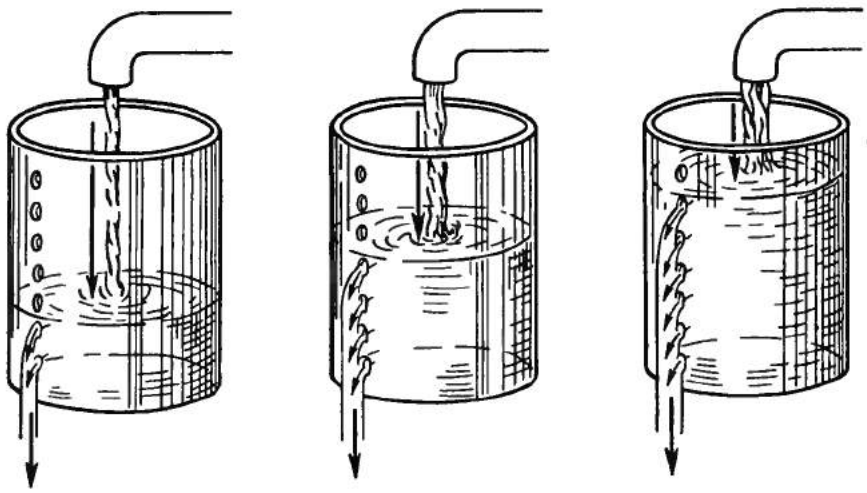


Рис. 7.1. Сохранение наследственной изменчивости в популяциях посредством равновесия между «поступающими» мутациями («втекающая вода») и отбором («вытекающая вода»).

от их наследственных характеристик. Биологически стабильному виду свойственно постоянное равновесие мутационного процесса и отбора (рис. 7.1).

На протяжении эволюции среда обитания человека постоянно менялась (климат, пища, огонь, одежда, жилище). К этим изменениям организм человека постепенно приспосабливался из-за широкой нормы реакции, с одной стороны, и изменения генотипов — с другой. Всё это формировало биологическую природу человека на протяжении десятков и сотен тысячелетий, и человек стал достаточно приспособленным к окружающей среде. Современный период характеризуется большим темпом и объёмом изменений среды обитания. Наследственность человека на популяционном уровне так быстро меняться не может.

В течение 50 лет во многих зонах существенно повысился радиационный уровень. Химические вещества (до 60 000 наименований) в среде обитания человека являются частью продуктов и отходами производства. В некоторых городах, например, в атмосферу выбрасывается до 1000 кг плотных осадков на человека. Интенсивное развитие транспорта привело к широкой циркуляции вирусов и микроорганизмов.

Следствием высоких темпов и большого объёма изменений среды обитания человека (изменённые экологические условия) могут быть генетические изменения в виде повышения мутационного процесса и отбора.

ЗАВИСИМОСТЬ ПРОЯВЛЕНИЯ ДЕЙСТВИЯ ГЕНОВ ОТ СРЕДЫ

На протяжении эволюции в человеческих популяциях в связи с постоянно текущими мутационным и генетико-автоматическими (дрейф генов) процессами и под влиянием отбора сформировался широкий наследственный балансированный полиморфизм. Его объём в современных популяциях человека

громадный. Не менее 25%, т.е. 10 000 генов, детерминирующих антигенную, ферментативную, рецепторную системы и другие элементы молекулярно-биохимической конституции человека, представлены в виде полиморфных систем — 2 аллеля и больше, следовательно, число индивидуальных вариаций генотипов может быть $2^{10\,000}$. Чтобы представить себе реальную величину такого многообразия, укажем, что вариации всего лишь по 25 полиморфным системам (2^{25}) дают число индивидуальных генотипов, приближающееся к численности населения нашей планеты.

Многочисленные вариации в ферментных системах, транспортных белках, антигенах и рецепторах клетки обусловливают индивидуальные особенности метаболизма химических веществ, реакций на биологические агенты или физические факторы, что и составляет предмет **экогенетики человека**.

Концепция экогенетики человека и её основы начали закладываться в середине 50-х годов, когда впервые были обнаружены генетически детерминированные патологические реакции на лекарства, обусловленные недостаточностью ферментов. Немецкий генетик Ф. Фогель (1959) предложил для описания таких состояний термин **фармакогенетика**. Накопление экспериментальных данных, примеров высокой чувствительности и толерантности к лекарствам у отдельных индивидов, а также молекулярная расшифровка механизмов наследственных различий трансформации лекарств и реакций на них поставили вопрос о поисках общих закономерностей наследственных различий в реакциях на внешние факторы.

Разработка проблем экогенетики человека ускорилась в связи с тем, что среда обитания человека наполнилась новыми факторами (лекарства, пестициды, пищевые добавки и др.). Ранее, в процессе всей эволюции, человек не соприкасался с такими веществами (или факторами), поэтому на действие этих веществ не было никакого отбора. Какой-либо аллель мог распространиться ранее в популяции из-за его селективных преимуществ или дрейфа, но в других условиях окружающей среды этот аллель проявляет патологическое действие. Речь идёт о таких как бы молчащих генах, которые начинают проявлять свою функцию в новых условиях среды. Это и называется **экогенетическим действием факторов** (схема 7.1).



Схема 7.1. Популяционно-генетическое объяснение возникновения экогенетических болезней.

Понятие о «молчащих» (или «нейтральных») генах весьма условно. Биологический или патологический эффект какого-либо аллеля зависит от воздействия специфического фактора среды.

К настоящему времени не только сформулировано понятие об экогенетике, но и определены основные направления исследований в данной области. Оказалось, что наследственные различия могут проявляться в реакциях не только на лекарства, но и на физические факторы, на пищу и особенно на пищевые добавки, на загрязнения атмосферы, профессиональные вредности. Концепция экогенетики требует широкой проверки действия внешних факторов (особенно новых) с целью выявления наследственно обусловленных патологических реакций. Это явится научной основой для обеспечения адаптивной среды для каждого человека (подбор индивидуального рациона и климата, исключение отравления лекарствами, обоснование профессионального отбора и т.д.), чтобы исключить преждевременную смерть, инвалидизацию, дополнительную госпитализацию.

Генетические различия в реакциях на действие факторов внешней среды могут быть установлены с помощью генеалогического (семейного) анализа, близнецового или популяционно-статистического метода. Как и для других разделов генетики, каждый из этих методов применительно к экогенетике имеет свои разрешающие возможности и ограничения. В выявлении новых экогенетических вариаций генотипов все методы дополняют друг друга. Кроме того, наряду с применением генетических методов нужно проводить биохимические исследования молекулярных механизмов патологических реакций (варианты ферментов, рецепторов, транспортных белков). Одновременно с генетическим анализом должны применяться токсикологические и фармакологические методы для определения концентрации различных веществ в организме и путей метаболизма этих соединений.

При применении **клинико-генеалогического метода** чаще достаточно обследовать родственников I степени родства, но в семьях с аномальной экогенетической реакцией желательно анализировать всю родословную в нескольких поколениях. Естественно, что при изучении реакций на лекарства необходимо принимать во внимание возможные различия в действии лекарств в зависимости от пола и возраста. Это, конечно, создаёт некоторые дополнительные ограничения в использовании генеалогического метода. Однако для определения типа наследования экогенетического признака (аномальная реакция на действие фактора внешней среды) обязательно нужно использовать генеалогический метод. С помощью других методов этот вопрос решить нельзя.

Близнецовый метод можно применять в экогенетике в классическом варианте для оценки формирования количественных (реже качественных) признаков. Этот метод хорошо испытан в фармакогенетике. С его помощью можно оценить относительный вклад средовых и наследственных факторов в вариабельность реакций на внешние факторы и подойти к разграничению полигенных и моногенных моделей наследования экогенетических признаков.

Популяционно-статистический метод позволяет установить, однородна ли реакция большого числа людей на воздействие факторов внешней среды, т.е. определяется она несколькими генами или одним. В этом случае речь идёт об анализе характера распределения людей по их реакции на внешний фактор.

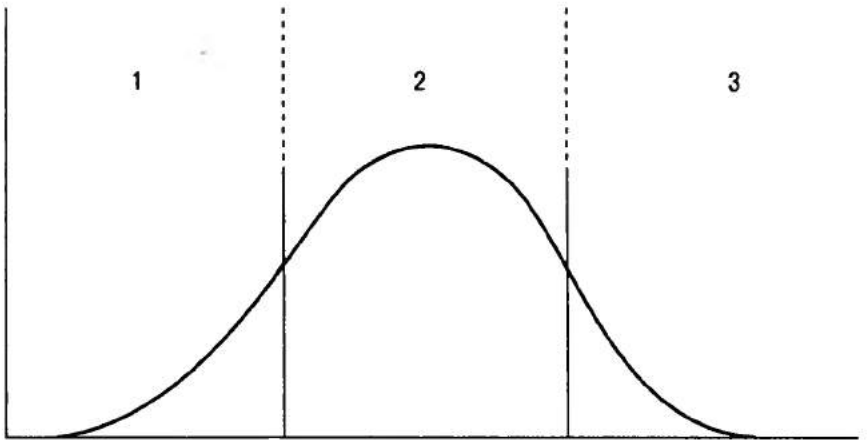


Рис. 7.2. Распределение индивидов по концентрации лекарства в плазме крови после введения стандартной дозы при полигенной детерминации. По оси абсцисс — условная концентрация вещества в плазме; по оси ординат — условное число лиц. 1 — отсутствие эффекта от лекарства; 2 — оптимальный эффект; 3 — токсический эффект.

Кривые распределения могут быть с одной модой или с несколькими, если в популяции имеются индивиды с аномальной реакцией и частота таких индивидов достаточна, чтобы влиять на тип распределения, определяемого по характеру кривой (рис. 7.2, 7.3).

Естественно, если экогенетические варианты встречаются редко, то эта аномалия не может быть выявлена с помощью популяционного метода. В этих

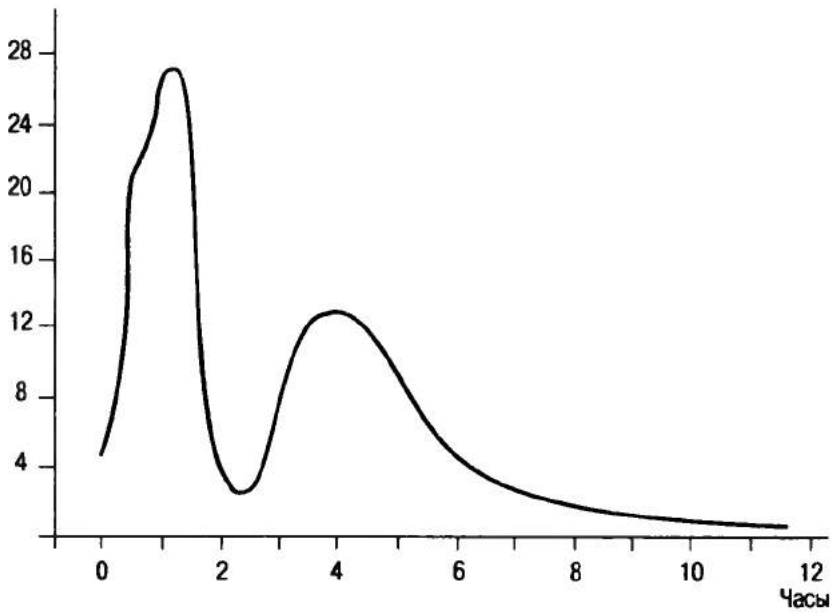


Рис. 7.3. Распределение индивидов по скорости ацетилирования изониазида. По оси абсцисс — время после введения; по оси ординат — число лиц.

случаях можно применять широко распространённый в медицине труда и эпидемиологии метод «случай–контроль», при применении которого в поле зрения попадает пробанд с патологической реакцией.

Можно использовать ещё один вариант популяционно-статистического метода — сравнение разных этнических групп, если последние живут в одинаковых условиях. Разная реакция этих групп на факторы окружающей среды будет свидетельствовать о её генетической обусловленности.

Кроме описанных выше трёх генетических методов, крайне желательно разрабатывать **методы экспериментальной генетики** (животные или культуры клеток) для скрининга экогенетического действия профессиональных вредностей, лекарств, пищевых добавок.

НАСЛЕДСТВЕННО ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ НА ДЕЙСТВИЕ ВНЕШНИХ ФАКТОРОВ

Некоторые специфические мутации являются основой высокой чувствительности их носителей к определённым факторам внешней среды. Потенциально токсические факторы окружающей среды повреждают не всё население, а только его часть, генетически предрасположенную к таким мутациям. Доказано, что у человека существует генетический контроль метаболизма поступающих в организм химических соединений (биотрансформации).

Современные данные позволяют говорить о трёх фазах детоксикации ксенобиотиков, из которых первые две осуществляются с помощью генетически детерминированных ферментов (схема 7.2).

Во время I фазы ксенобиотики инактивируются с образованием промежуточных электрофильных метаболитов. Если активация не будет осуществляться по причине потери ферментативной активности мутантного продукта, то



Схема 7.2. Основные фазы детоксикации.

ксенобиотики будут давать отрицательный эффект сначала на клеточном, а потом и на организменном уровне.

Активированные ксенобиотики в форме промежуточных электрофильных метаболитов при контакте с другой группой ферментов (главным образом с различными трансферазами) преобразуются в водорастворимые нетоксичные компоненты, которые могут выводиться из организма. Однако если II фаза детоксикации не состоится по причине мутантной формы фермента, то продукты I фазы детоксикации (промежуточные электрофильные метаболиты), как и неактивные ксенобиотики, вызывают окислительный стресс, дают токсические эффекты, обусловливают мутации, рак и другие нежелательные последствия.

На основе многочисленных доказательств природы экогенетических вариаций можно сделать вывод, что они обусловлены балансированным полиморфизмом в генах ферментов, участвующих в обеих фазах детоксикации.

III фаза детоксикации обеспечивается работой физиологических систем выделения (кожа, почки, кишечник).

Экогенетика человека изучает вариации ответов организма различных людей на воздействие факторов среды. На основе этих фактов генетики пытаются объяснить, почему поражается только некоторая часть подвергающегося вредному воздействию населения и как индивиды различаются по адаптации к среде.

В патологических экогенетических реакциях в широком плане твёрдо установлена роль следующих полиморфных локусов, участвующих (прямо или опосредованно) в биотрансформации чужеродных веществ: цитохром P450, N-ацетилтрансфераза, пароксоназа сыворотки, холинэстераза сыворотки, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа, лактаза, ингибиторы протеаз. Конкретные примеры проявления их мутантных аллелей приведены ниже.

Экогенетические реакции могут быть обусловлены редкими мутантными аллелями, которые вызывают патологический ответ или идиосинкразию. Однако существуют и полиморфные системы, обусловливающие количественные вариации ответа. В этих случаях значительная часть популяции (2–50%) может реагировать различно. Экогенетические ответы могут контролироваться одним геном или несколькими. Характер сегрегации признака в потомстве в этих случаях будет соответствовать моно- или полигенным системам. Анализ сегрегации усложняется ещё и тем, что для проявления признака у носителя аллеля (или аллелей) требуется воздействие соответствующего фактора.

Загрязнение атмосферы

Хорошо известно, что загрязнение атмосферы выхлопными газами, газообразными продуктами многочисленных фабрик и заводов представляет серьёзную гигиеническую проблему глобального масштаба. Химические соединения и пылевые частицы попадают в организм через лёгкие, кожу и слизистые оболочки, вызывая определённые реакции организма. Для людей, занятых на некоторых производствах, доза (или концентрация) этих веществ намного больше. Всё это в широком понимании входит в среду обитания человека. С неко-

торыми из этих факторов человек соприкасается всегда, с другими — изредка. Наследственные вариации возможны в ответ на воздействие любых факторов. Часть из них уже известна генетикам.

Наиболее изученная мутация, обусловливающая реакцию на загрязнение атмосферы, — **недостаточность α_1-антитрипсина**. Этот белок сыворотки крови называют также ингибитором протеиназ. В норме его концентрация повышается при различных физиологических и патологических состояниях (беременность, воспаление, введение эстрогенов). Генетические варианты белка обнаружены во многих популяциях. Различные его формы различаются по антитрипсиновой активности и электрофоретической подвижности (аллели M, S, Z). Неактивность белка обусловлена аллелем Z (рецессивный признак). Частота гомозигот ZZ у европейцев составляет 0,05%, гетерозигот — 4,5%. Лица с наследственной недостаточностью ингибитора протеиназ, если они гомозиготны по данному признаку (генотип ZZ), чрезвычайно склонны к развитию хронических воспалительных заболеваний и эмфиземы лёгких. Последняя у таких лиц развивается в 30 раз чаще, чем в популяции после 30–40 лет, и протекает очень тяжело. Основа этой предрасположенности к эмфиземе ещё неясна, но полагают, что антитрипсиновая система играет важную роль в ограничении воспалительного процесса. При любых, даже незначительных, повреждениях лёгочной ткани (воспаление, нарушение микроциркуляции) протеолитические ферменты вскоре начинают разрушать изменённые участки. В норме включается синтез ингибитора протеиназ, который нейтрализует действие протеолитических ферментов и приостанавливает разрушение. При недостаточной продукции ингибитора протеиназ (мутантный генотип) протеолитические ферменты разрушают повреждённые участки, что и приводит к эмфиземе лёгких. Курение и запылённость воздуха существенно ускоряют развитие эмфиземы. Некоторые авторы описывают и более тяжёлые случаи проявления недостаточности ингибитора протеиназ у детей — поражение печени. Даже у лиц, гетерозиготных по гену недостаточности ингибитора протеиназ (генотип MZ), частота которых в некоторых популяциях превышает 10%, выражены патологические реакции на повышенную запылённость и курение, т.е. повышен риск эмфиземы лёгких. Следовательно, для этой группы лиц необходимо исключить влияние производственных пылевых факторов, чтобы предотвратить развитие эмфиземы лёгких. Методы определения недостаточности α_1-антитрипсина разработаны и могут применяться при профессиональных осмотрах и отборах на работу на соответствующих производствах.

В среде обитания человека встречается много углеводородов, в том числе полициклических, которые в организме после гидроксилирования **арилгидрокарбонгидроксилазой** образуют активные эпоксиды. Эта ферментная система у человека хорошо изучена. Для человека характерна широкая вариабельность индукции синтеза этого фермента. Три категории людей (с высоким, средним и низким уровнем фермента) рассматриваются как гомозиготы с высоким количеством фермента, гетерозиготы и гомозиготы — с низким. Необходимость этих сведений для понимания химического канцерогенеза очевидна, потому что эпоксиды являются активными канцерогенными формами полициклических углеводородов. Их канцерогенная активность в сигаретном дыме зависит от относительной активности эпоксидобразующих ферментов, с одной сторо-

ны, и систем, разлагающих эпоксиды, — с другой. Таким образом, эти соединения являются потенциальными мутагенами и канцерогенами. Например, до 30% больных раком лёгких относятся к группе с высоким уровнем фермента, а в общей популяции этот признак встречается очень редко. Для лиц, имеющих высокий уровень индукции арилгидрокарбонгидроксилазы, ставится вопрос о прекращении курения и об исключении контакта с углеводородами в профессиональных условиях.

Обнаружена генетическая предрасположенность к раку мочевого пузыря. Она связана с мутациями в локусе **N-ацетилтрансферазы** печени. Под действием этого фермента ксенобиотики ацетилируются и выводятся из организма. По скорости ацетилирования различают три фенотипа: быстрые (гомозиготы по нормальному аллелю), медленные (гомозиготы по мутантному аллелю) и промежуточные (гетерозиготы) ацетиляторы. Рак мочевого пузыря чаще развивается у медленных ацетиляторов. Риск особенно повышается при воздействии факторов среды (курение, производство резиновых изделий, краски).

Пищевые вещества и пищевые добавки

Определённые пищевые продукты могут вызывать нежелательные реакции у генетически чувствительных индивидов. Один из наглядных примеров — **непереносимость лактозы**. У лиц с этим дефектом после употребления молока возникают «дискомфорт» в кишечнике и понос. Суть дефекта сводится к отсутствию выработки лактазы в кишечнике, в результате чего лактоза не расщепляется и служит хорошим субстратом для размножения гнилостной микрофлоры. Мутантные формы гена лактазы широко распространены у восточных народов (до 95–100%), среди американских индейцев и афроамериканцев (70–75%). У европейцев частота гомозигот по этим мутациям невелика (5–10%).

Некоторые дети страдают синдромом нарушенного всасывания в связи с **непереносимостью глютена** (белок пшеницы и других злаков). Это заболевание называется **целиакией**. Дети начинают тяжело болеть, как только начинается прикорм манной кашей. Без продуктов из пшеницы (хлеб, манная каша) такие дети развиваются нормально. Близнецовым и генеалогическим методами показано значение наследственности в этих реакциях. Предрасположенность к целиакии определяется взаимодействием двух генов, ещё не расшифрованных. Интересно, что имеются сорта пшеницы, которые не вызывают патологических реакций. Они отличаются от других сортов заменой всего лишь одного или нескольких аминокислотных остатков в молекуле глютена.

Конские бобы, употребляемые в пищу, вызывают гемолиз у лиц, имеющих наследственную **недостаточность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы**. За гемолизом следует поражение почек, если меры своевременно не приняты. Носители соответствующего гена часто (до 10% и выше) встречаются в районах, где была распространена малярия. Недостаточность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы наследуется как сцепленный с Х-хромосомой рецессивный признак.

Гетерозиготные женщины встречаются чаще, чем гемизиготные мужчины. Все эритроциты мутантного происхождения у гомозигот XX и у гемизигот XY чувствительны к провоцирующим факторам — конским бобам, лекарствам,

промышленным окислителям. Большая группа лекарств вызывает гемолиз у таких лиц (*см.* раздел «Фармакогенетика»). В полном соответствии с гипотезой М. Лайон, у гетерозиготных женщин может быть разное количественное соотношение нормальных и «мутантных» эритроцитов (от 1:99 до 99:1). Примерно у 30% гетерозиготных женщин после воздействия провоцирующих факторов наблюдается гемолиз эритроцитов с выраженными клиническими симптомами.

Структурные мутации гена приводят к синтезу аномальной молекулы глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Нарушения в этой молекуле изменяют каталитическую активность, кинетические свойства, стабильность и электрофоретическую подвижность. Известно более 200 вариантов глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, но развитие патологических реакций обусловливают немногие из них. При наличии аномальной молекулы глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в эритроцитах снижаются связывание кислорода, скорость восстановления метгемоглобина и устойчивость к воздействию различных потенциальных окислителей. При аномальном варианте глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы нарушается основная функция фермента — поддержание стабильности мембран эритроцитов.

Катехоламины, содержащиеся в сыре, у некоторых индивидов могут вызывать мигрень. Это связано с **пониженной конъюгацией тирамина**. Другой пищевой продукт, провоцирующий мигрень, — шоколад, что объясняется низкой активностью **моноаминоксидазы**.

Известны специфические реакции людей на алкоголь. У большинства людей монголоидных популяций после употребления малых доз алкоголя наблюдаются немедленное покраснение лица, тахикардия, жжение в желудке, мышечная слабость и другие признаки отравления. Это врождённое свойство проявляется уже через несколько дней после рождения и сохраняется на всю жизнь, не зависит от привыкания к алкоголю. Данная реакция на алкоголь объясняется наследственными вариациями в молекулах двух ферментов, расщепляющих спирт.

Гены **алкогольдегидрогеназы** печени представлены тремя полиморфными локусами (*ADH-1*, *ADH-2*, *ADH-3*), **альдегиддегидрогеназы** — двумя (*ALDH-1* и *ALDH-2*). Установлено, что указанная выше токсическая реакция на малые дозы алкоголя свойственна людям, у которых отсутствует изоформа *ALDH-1*.

Физические факторы и отравления металлами

Несмотря на то что хорошо известна индивидуальная чувствительность к теплу, холоду и солнечному свету, систематических исследований роли наследственных факторов этих особенностей не проводилось.

Чёткие расовые различия обнаружены для реакции на холодовой фактор. Например, представители негроидной расы более чувствительны к холоду, чем представители кавказской расы. Это объясняется разным уровнем теплопродукции и расширения сосудов.

Твёрдо установлены индивидуальные и расовые различия в реакциях на ультрафиолетовое облучение. Крайний пример генетической чувствительнос-

ти — редкая аутосомно-рецессивная болезнь **пигментная ксеродерма**: при воздействии солнечного света развиваются ожоги, затем язвенные поражения кожи и, наконец, злокачественные новообразования. Молекулярно-генетический механизм этого явления хорошо изучен. При пигментной ксеродерме поражается репарирующая система, восстанавливающая нормальное строение ДНК после повреждения ультрафиолетовыми лучами. Речь идёт о мутациях в нескольких локусах, обусловливающих процессы репарации ДНК (экзо- и эндонуклеазы, полимеразы, лигазы). Эти гены клонированы и хорошо изучены. Возможна преклиническая и дородовая диагностика указанной болезни.

Предполагается, что наследственно обусловленное различие в репарирующих системах может иметь определённое значение в проявлении чувствительности к ионизирующим излучениям, но достаточных доказательств этому ещё нет.

В ряде сообщений описывается различная чувствительность к солям тяжёлых металлов (свинец, ртуть, кадмий и др.). Например, отравление органическими соединениями ртути вызывает нейропсихические расстройства различной выраженности у разных лиц. Гетерозиготные носители генов цистиноза и анемии Фанкони могут быть предрасположены к токсическому действию металлов или других почечных ядов. Повышенный, хотя и не «токсический», уровень свинца может быть «спусковым крючком» гиперактивного поведения у детей с наследственной предрасположенностью.

Чувствительность к биологическим агентам

Генетические основы детерминации иммунитета не вызывают сомнений, и неодинаковая выраженность иммунитета у разных индивидов — общебиологическая закономерность. Хорошо известны факты различной чувствительности людей к вакцинам при введении одних и тех же доз препаратов. У некоторых людей появляются клинические проявления инфекции, у других реакция на иммунизацию совершенно отсутствует. Это является следствием генетического полиморфизма реакций на действие внешних биологических факторов.

Первичные иммунодефицитные состояния являются наследственными дефектами клеточного и гуморального иммунитета. Они предрасполагают к бактериальным и грибковым заражениям, причём для разных форм характерны соответствующие типы инфекций (вирусные, бактериальные, грибковые).

Классическим примером наследственной устойчивости к биологическим агентам служат **гемоглобинопатии** (серповидно-клеточная анемия, талассемия) и энзимопатии (недостаточность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы), при которых малярийный плазмодий не может размножаться у мутантных гомозигот и гетерозигот. В связи с тем что лица с гемоглобинопатиями и недостаточностью глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы устойчивы к малярийному плазмодию, патологические мутации в соответствующих локусах широко распространились в ряде популяций, проживающих в местностях с высокой заболеваемостью малярией (Африка, Греция, Италия, Филиппины, Азербайджан, Узбекистан).

Все болезни мультифакториальной природы могут рассматриваться как примеры из экогенетики человека, потому что их развитие является результатом взаимодействия генов предрасположенности и факторов внешней среды.

ФАРМАКОГЕНЕТИКА

Фармакогенетика изучает значение наследственности в реакции организма на лекарства. Это направление как раздел медицинской генетики и клинической фармакологии зародилось в результате практической потребности разобраться в осложнениях лекарственного лечения. Клиническая фармакология накапливала факты патологических реакций на лекарства, а медицинская генетика расшифровала механизмы их возникновения.

Врач сталкивается с разными осложнениями лекарственной терапии: 1) повышенной чувствительностью индивида к лекарству, как это бывает в случаях передозировки лекарства, хотя больному назначается доза, соответствующая его возрасту и полу; 2) полной толерантностью больного к лекарству, даже несмотря на увеличение дозы; 3) парадоксальными реакциями на лекарство, включающими совсем другие типы осложнений, чем это следовало бы ожидать, исходя из механизмов действия лекарства.

Рассмотрим примеры из вышеупомянутых трёх групп фармакологических вариантов реакций.

В начале 50-х годов XX века для лечения туберкулёза стали применять новое, эффективное средство изониазид. Однако у некоторых больных при применении стандартных доз наблюдались токсические эффекты, соответствующие его многократной передозировке. Причины этого явления были непонятны до тех пор, пока не были проведены клинико-генетические исследования. Они показали, что токсические эффекты изониазида имеют наследственный характер, т.е. наблюдается семейное накопление подобных случаев «передозировки» от нормальных доз. Механизм токсического действия изониазида в соответствующих семьях оказался очень простым. Выведение изониазида из организма у таких больных замедленное. При регулярном поступлении лекарства в организм сниженное выведение его приводит к кумуляции лекарства в организме и накоплению до токсической дозы. Теперь известно, что выведение изониазида из организма осуществляется после его ацетилирования с помощью N-ацетилтрансферазы. Если фермент нормальный, то у таких индивидов в течение 2 ч изониазид выводится из организма, если фермент аномальный (по причине унаследования мутантных аллелей, отвечающих за синтез фермента), то изониазид ацетилируется и выводится из организма медленно (через 6 ч). Следовательно, варианты реакции на изониазид определяются генетическим полиморфизмом гена, ответственного за синтез фермента N-ацетилтрансферазы (быстрые и медленные ацетиляторы). Этот признак — скорость ацетилирования — наследуется по аутосомно-рецессивному типу.

В некоторых семьях наряду со здоровыми встречаются индивиды, резистентные к антикоагулянтным лекарствам. Это обусловлено генетически детерминированной мутантной формой метаболизма витамина K, участвующего в коагуляции крови.

У некоторых больных с явно выраженными признаками рахита применение витамина D в стандартных дозах не даёт лечебного эффекта. Это наследственное заболевание называется витамин D-резистентным рахитом, или гипофосфатемией. Ключевое звено заболевания — снижение реабсорбции фосфатов в канальцах почек.

В хирургии для мышечной релаксации применяется препарат дитилин. В норме этот препарат, действующий по типу яда кураре (остановка дыхания), быстро разлагается сывороточной холинэстеразой. Если холинэстераза атипичная из-за мутации в соответствующем гене, то у лиц с таким неактивным ферментом при введении дитилина происходит остановка дыхания на 1 ч. Больных можно спасти только искусственной вентиляцией лёгких в течение этого периода.

Типичным примером парадоксальной реакции на лекарства является гемолиз эритроцитов у носителей «безобидной» мутации в гене глюкозо-6-фосфатдегидгогеназы при приёме сульфаниламидов, примахина и других лекарств (до 40 наименований). Спасти таких больных можно только срочным гемодиализом или обменным переливанием крови.

Парадоксальная фармакологическая реакция проявляется у некоторых лиц в виде злокачественной гипертермии при ингаляционном наркозе (фторотан, этиловый эфир и др.). У больных резко повышается температура тела (до 44 °С), развиваются такие осложнения, как тахикардия, гипоксия, ацидоз, гиперкалиемия. Причиной злокачественной гипертермии является мутация в гене рианодинового рецептора и других генах (*см.* ниже).

Выше были приведены примеры из всех трёх групп наследственно обусловленных вариаций ответов на лекарства (**повышенная чувствительность, толерантность, парадоксальность**). К настоящему времени расшифрованы патофизиологические и генетические механизмы многих из них (несколько десятков). При этом чем более специализировано новое лекарство, тем более вероятна его неэффективность у определённого числа пациентов.

Любые фармакогенетические реакции развиваются на основе широкого генетического полиморфизма в человеческих популяциях, эволюционно сформировавшегося до появления применяемых теперь фармакологических средств.

Прогрессу фармакогенетики способствовали два принципиальных подхода: 1) понимание фармакогенетических закономерностей на основе различий в метаболизме лекарств; 2) объяснение различий в реакциях на лекарства различиями органов-мишеней, клеток или рецепторов.

Успехи, достигнутые фармакогенетикой, позволили клинически понять лекарственную толерантность и повышенную чувствительность к препаратам у отдельных лиц. От прогресса фармакогенетики во многом зависит индивидуализация лечебных мероприятий (выбор аналога, доза, способ введения). Из врачебной практики хорошо известна значительная вариабельность в эффективности и побочных действиях лекарств среди разных групп населения и разных лиц. При введении стандартной дозы лекарства его концентрация в крови у некоторых лиц через определённый промежуток времени оказывается ниже оптимальной, а у других пациентов достигает токсического уровня (*см.* рис. 7.2).

Такие кривые с одной модой свидетельствуют либо о полигенном характере наследования признака, либо о средовых влияниях разной выраженности. Возникает вопрос: а есть ли генетическая компонента, определяющая концентрацию лекарств в крови? С помощью близнецового и клинико-генеалогического методов обнаружено, что такая вариабельность в значительной степени генетически детерминирована.

Судьба лекарств в организме определяется такими процессами, как всасывание, распределение (по органам, клеткам, органеллам), взаимодействие с клеточными

элементами, метаболизм и выведение. Все ступени кинетики лекарства и динамики его действия осуществляются с помощью специфических и неспецифических ферментов и белков. Учитывая широкий биохимический полиморфизм человеческих популяций, можно предполагать, что судьба каждого лекарства на каком-то фармакокинетическом или фармакодинамическом этапе связана с полиморфной системой фермента, белка, рецептора и других клеточных мишеней. Это и обусловливает весьма разнородные реакции индивидов на лекарства.

С фармакологической точки зрения вариации ответов на лекарства могут быть обусловлены либо изменением метаболизма лекарств (их судьба в организме), либо изменением динамики их действия (нарушение клеточных мишеней лекарств).

По поводу аномалий метаболизма лекарств можно сказать, что генетическая детерминация ферментов, обеспечивающих метаболизм или фармакокинетику лекарств, не вызывает сомнений. Возникновение мутаций в таких генах приводит к отсутствию синтеза фермента или потере его активности. Как правило, эти мутации наследуются по аутосомно-рецессивному типу и поэтому дефект фермента проявляется только у гомозигот, следовательно, не очень часто, хотя в некоторых популяциях частота мутантного аллеля и соответственно число лиц с патологической реакцией на лекарства могут быть высокими.

Вторая группа неадекватных реакций на лекарства — фармакологические эффекты через взаимодействие с белками-мишенями, такими, как рецепторы, ферменты, белки сигнальной трансдукции, контроля клеточного цикла и других событий. Молекулярно-генетические исследования показали, что многие гены, кодирующие такие лекарственные мишени, полиморфны. Их мутантные формы приводят соответственно к нарушению специфических взаимодействий лекарства и мишени, а отсюда и к аномальной реакции на уровне организма.

Во многих работах показано, что судьба большинства лекарств определяется функционированием нескольких взаимодействующих генов, поэтому кривые распределения индивидов в зависимости от концентрации лекарств в их крови при введении стандартной дозы соответствуют кривым полигенного наследования.

Наследственные различия описаны для всех составных частей фармакокинетического процесса (всасывание, распределение по органам и тканям, взаимодействия с рецептором или мишенью и т.д). Их можно проиллюстрировать примерами внутриклассовых коэффициентов корреляции для степени выведения лекарств между парами моно- и дизиготных близнецов. У монозиготных близнецов эти показатели намного выше, чем у дизиготных. Расчёты, основанные на сопоставлении коэффициентов корреляции, показывают, что генетический контроль процессов выведения многих лекарств не вызывает сомнений. Коэффициент наследуемости этого признака для многих лекарств близок к 1 (например, для антипирина и фенилбутазона — 0,99, для дикумарола и аспирина — 0,98). Подобный вывод сделан на основе результатов применения не только близнецового, но и клинико-генеалогического метода в отношении и других лекарств. В настоящее время ещё неясно, имеется ли корреляция в скорости выведения различных лекарств у одного и того же индивида. Предварительные исследования не привели к определённому заключению.

Реакции на лекарства (эффективность, скорость его выведения или другие фармакокинетические параметры) среди большой группы обследованных не

всегда мономодальны. Кривые с двухпиковым распределением (*см.* рис. 7.3) свидетельствуют об атипичной реакции определённой группы лиц на лекарство, т.е. отражают наследственные различия в чувствительности. Именно эти формы чаще всего приводят как примеры фармакогенетических вариантов. На основе их анализа сформулированы основные положения фармакогенетики.

Типичные фармакогенетические варианты (или признаки)

К настоящему времени обнаружено много мутаций, которые обусловливают патологические реакции при приёме лекарств. Хорошо изучен тип их наследования, а иногда и первичный биохимический дефект. Наиболее изученные и значимые в клинической патологии реакции приведены в табл. 7.1. и 7.3.

Распространённость перечисленных в табл. 7.1 фармакогенетических реакций изучена не во всех популяциях, но в некоторых популяциях указанные признаки широко распространены. Для ряда мутаций точно идентифицированы первичный аномальный продукт и механизм развития осложнений, для других признаков природа аномальной реакции ещё не известна.

Наиболее обширные исследования проведены по недостаточности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (*см.* выше).

Гемолиз эритроцитов наблюдается при приёме антималярийного препарата примахина, дифенилсульфона, многих сульфаниламидов, толуидинового синего и некоторых других лекарств (до 40).

Моногенный характер имеет недостаточность метгемоглобинредуктазы. В гомозиготном состоянии без воздействия дополнительных факторов развивается

Таблица 7.1. Наследственно обусловленные патологические реакции на лекарства

Генетический признак (вариант)	Провоцирующее лекарство	Патологическая реакция
Недостаточность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (полиморфная система)	Примахин, сульфаниламидные препараты (всего около 40)	Гемолиз эритроцитов
Медленное ацетилирование (полиморфизм ацетилтрансфераз)	Изониазид, гидраницин, сульфадимезин, диафенилсульфон	Побочные эффекты, характерные для каждого лекарства
Чувствительность к дитилину (аномальная холинэстераза)	Дитилин	Длительная остановка дыхания
Недостаточность метгемоглобинредуктазы	Диафенилсульфон, осингалин, примахин	Цианоз
Повышение внутриглазного давления после приёма глюкокортикоидов	Местное применение (глаза) глюкокортикоидов	Повышение внутриглазного давления
Нестабильные гемоглобины (некоторые)	Окислители	Гемолиз эритроцитов
Злокачественная гипертермия	Средства для наркоза	Гипертермия
Метгемоглобинемия, индуцированная фенацетином	Фенацетин	Цианоз
Недостаточность гидроксилирования дифенина	Дифенин	Атаксия, нистагм
Аномальная дегидрогенация спартеина	Спартеин	Тяжёлые побочные эффекты при лечении сердечной аритмии

метгемоглобинемия. У гетерозиготных носителей активность этого фермента около 50%, у них после приёма примахина, хингамина, диафенилсульфона развиваются метгемоглобинемия и цианоз.

Закапывание в глаза раствора глюкокортикоидов у некоторых людей вызывает сильное повышение внутриглазного давления, у других — меньшее, а у третьих внутриглазное давление совсем не повышается (5; 29 и 66% соответственно). Особенно выраженно на глюкокортикоиды реагируют родственники больных с открытоугольной глаукомой. Клинико-генеалогический анализ, проведенный у лиц, реагирующих на глюкокортикоиды, показывает трёхмодальное распределение по признаку. Полагают, что этот признак сильно проявляется у гомозигот ($P^H P^H$) и слабеет у гетерозигот ($P^L P^H$). Вероятность заболевания глаукомой у гетерозигот в 18 раз, а у гомозигот в 101 раз больше, чем у гомозигот по нормальному аллелю.

Чувствительность к суксаметонию связана с мутацией в локусе сывороточной холинэстеразы. Аномальная холинэстераза не инактивирует дитилин, применяющийся в хирургии как мышечный релаксант, поэтому у обладателей такого фермента наблюдается длительная остановка дыхания (в течение 1 ч). Имеются два патологических аллеля (E^S и E^f, норма E^U), которые различаются по силе действия. У гетерозигот по аллелям E^S и E^f полностью проявляется патологический эффект, а гетерозиготы типа $E^U E^S$ или $E^U E^f$ обладают нормальной активностью холинэстеразы. Атипичную холинэстеразу идентифицируют в лабораторных условиях. Частота гетерозигот в европейских популяциях составила 3–4%, т.е. частота клинически значимых гомозигот будет примерно 1:3500. В популяциях восточных и африканских народов патологические аллели встречаются крайне редко. Аллель E^S в гомозиготном состоянии обусловливает полное отсутствие холинэстеразной активности, и такие индивиды высокочувствительны к дитилину. Этот аллель особенно распространён среди эскимосов Аляски.

Типичным фармакогенетическим признаком является злокачественная гипертермия (табл. 7.2).

Как видно из табл. 7.2, обнаружено много доминантных форм злокачественной гипертермии, и расшифровка их продолжается. Это типичный пример генокопий с одинаковым фенотипическим эффектом (гипертермия). Провоцирующими факторами являются ингаляционные анестетики (фторотан, этиловый эфир, метоксифлуран) и некоторые мышечные релаксанты. У больных температура тела повышается до 44 °С и более, при этом наблюдаются тахи-

Таблица 7.2. Генетические формы злокачественной гипертермии при аутосомно-доминантном наследовании

Локализация	Локус	Белковый продукт	Характер мутации
19q13.1	*MHS1 (RYR1)*	Рианодиновый рецептор кальциевого канала	Точковая мутация
17q11.2-24	*MHS2*	?	?
7q21-22	*MHS3*	?	?
3q13.1	*MHS4*	?	?
1q31-32	*MHS5 (CACNL1A3)*	Дигидропиридиновый рецептор кальциевого канала, α_1-субъединица	Точковая мутация
5p	*MHS6*	?	?

кардия, учащение дыхания, гипоксия, ацидоз, гиперкалиемия, гипокальциемия. Около 60% больных умирают из-за остановки сердца при наркозе.

Выше были приведены примеры патологических реакций на лекарства. Имеется и другой тип фармакогенетических нарушений — задержка выведения лекарства, обусловленная особенностями метаболизма препаратов. В этом случае патологические состояния как бы отражают передозировку лекарств. Примером данной группы мутаций является полиморфизм в локусе N-ацетилтрансферазы печени, описанный выше.

После введения противотуберкулёзного средства изониазида в стандартной дозе у некоторых лиц концентрация препарата в сыворотке крови через 6 ч значительно повышается. Это связано с тем, что препарат не ацетилируется и медленно выводится с мочой. У таких лиц, медленных ацетиляторов, наблюдаются побочные реакции на изониазид, связанные с поражением периферических нервов. Патологический аллель проявляет своё действие по аутосомно-рецессивному типу. Патологические явления, по-видимому, наблюдаются при приёме не только изониазида, но и других лекарств, в частности серотонина.

Таблица 7.3. Выборочные примеры полиморфизма, ассоциированного с варьирующими ответами на лекарства

Белок	Лекарство	Полиморфизм и последствия
Цитохром P450 (2C9)	Варфарин	Повышенный риск кровотечения
Цитохром P450 (2C9)	Омепразол	Быстрый метаболизм и сниженная эффективность при пептических язвах
Дигидропиримидин-дегидрогеназа	5-Фторурацил	Тяжелое отравление 5-фторурацилом вследствие мутации в 5′-распознающем сайте сплайсинга
Тиопуринметил-трансфераза	6-Меркаптопурин	Токсичность и эффективность 6-меркаптопурина при всех формах лейкемии
5-Липооксигеназа	ABT-761	Эффективность ABT-761 при бронхиальной астме (полиморфизм промотера)
2-Адренергический рецептор (ADBR2)	Сальбутамол	Эффективность сальбутамола при бронхиальной астме
Белковый переносчик эфиров холестерина (CETP)	Правастатин	Эффективность правастатина при коронарном атеросклерозе
Стромелизин-1	Правастатин	Скорость рестеноза при коронарном атеросклерозе (полиморфизм промотера)
Серотониновый рецептор (5HT2A)	Клозапин	Отдалённые последствия клозапиновой терапии при шизофрении
Переносчик серотонина (5HTT)	Флувоксамин	Эффективность флувоксамина при галлюцинаторной депрессии (полиморфизм промотера)
Дофаминовый рецептор Д3 (DD3R)	Типичные нейролептики	Развитие поздней дискинезии у больных шизофренией
7-Никотиновый рецептор (CHRNA7)	Ацетилхолин	Сродство к ацетилхолину и другим сходным лекарствам
Калиевый канал (MiRP1)	Кларитромицин	Индуцированный кларитромицином синдром удлиненного $Q-T$
Аддуцин	Гидрохлортиазид	Эффективность гидрохлортиазида при лечении эссенциальной гипертензии
Рецептор активации и пролиферации пероксисом (PPAR2)	Инсулин	Вариации чувствительности к инсулину

В отдельных семьях выявлены **новые фармакогенетические признаки**: резистентность к кумарину; нарушение гидроксилирования дифенина; недостаточность гидроксилирования амобарбитала; метгемоглобинемия, индуцированная ацетофенитидином; нарушенный транспорт лития и натрия в эритроцитах; резистентность к варфарину. Чтобы считать эти вариации генетически детерминируемыми, необходимо накопление подобных сведений о других семьях.

В табл. 7.3 приведены лишь выборочные примеры ответов на лекарства в зависимости от мутаций в определённых генах.

Как видно из табл. 7.3, перечень генов, мутации в которых ведут к фармакогенетическим последствиям, достаточно большой. Следует подчеркнуть, что он далеко не полный. Патологические реакции на лекарства касаются разных функций и систем организма (нервная система, кровь, обмен веществ) при разных заболеваниях (злокачественные новообразования, ишемическая болезнь сердца, язвенная болезнь, сахарный диабет, шизофрения, маниакально-депрессивный психоз, бронхиальная астма).

Необходимость диагностики наследственных аномалий метаболизма лекарств более чем очевидна, поскольку это позволит избежать многих осложнений или случаев неэффективности лечения. В настоящее время на основе сведений о геноме человека созданы высокоразрешающие методы для распознавания мутаций в генах, которые обеспечивают метаболизм лекарств. Следовательно, стратегия лекарственного лечения в новом тысячелетии будет включать генотипирование пациентов перед началом терапии.

Фармакогенетические особенности при наследственных болезнях

Реакции на лекарство у лиц с наследственными болезнями могут быть извращёнными в результате биохимических дефектов. К настоящему времени уже имеется много примеров аномальных реакций на лекарство при различных наследственных болезнях.

Печёночная порфирия обостряется при приёме барбитуратов, ноксирона, мепротана, амидопирина, антипирина, сульфаниламидных и противосудорожных препаратов, синтетических эстрогенов и др.

Первичная подагра обусловлена наследственными нарушениями обмена пуринов. Болезнь усиливается при приёме этанола, диуретических лекарств, некоторых салицилатов. Если у больного подагрой наблюдается недостаточность гипоксантин-фосфорибозилтрансферазы, то такой больной не реагирует на лечение меркаптопурином, азатиоприном.

Наследственные синдромы, сопровождающиеся гипербилирубинемией, требуют серьёзного фармакогенетического исследования. Например, при синдромах Жильбера и Криглера—Найяра препараты для проведения холецистографии, эстрогены, входящие в состав противозачаточных средств, вызывают повышение уровня билирубина в плазме крови. При синдроме Дубина—Джонсона противозачаточные средства с эстрогенами вызывают усиление гипербилирубинемии до клинической желтухи.

При несовершенном остеогенезе дитилин и средства для наркоза (в том числе фторотан) вызывают повышение температуры тела.

Периодический паралич (гипокалиемическая форма) провоцируется различными агентами (инсулин, минералокортикоиды, адреналин, анестезирующие средства).

При семейной дизавтономии (синдром Рилея–Дэя) во время анестезии резко колеблется АД, отсутствует кашлевой рефлекс.

При наследственных геморрагиях (гемофилия, болезнь фон Виллебранда) кровотечение усиливается при приёме ацетилсалициловой кислоты.

Адреналин и глюкагон не вызывают гипергликемии у пациентов с болезнью Гирке.

* * *

Важность проблем экогенетики человека со временем будет возрастать относительно и абсолютно. Во-первых, относительная значимость экогенетической патологии будет увеличиваться по мере улучшения медицинской помощи и борьбы с широко распространёнными болезнями. Обычные медицинские меры профилактики в данном случае не будут снижать частоту экогенетических болезней. Во-вторых, в абсолютном выражении можно ожидать увеличения экогенетической патологии со временем, поскольку вследствие научно-технического прогресса в среде обитания человека будут появляться все новые факторы, будет повышаться специфичность новых факторов производства и т.п.

Выявление экогенетической патологии и идентификация её форм представляют трудную задачу, поскольку надо найти и суть биохимического полиморфизма в популяциях человека, и конкретные факторы среды, которые обусловливают патологическое действие «молчащего» гена. В этом процессе познания трудно переоценить роль врача, увидевшего «непонятный случай» и заинтересовавшегося им. Это особенно касается вопросов профессиональной патологии и лекарственной терапии: именно здесь можно ожидать проявления ещё не описанных форм экогенетической патологии.

В профилактической медицине концепция экогенетики человека крайне важна, поскольку она направляет усилия на создание оптимальной среды (пища, лекарства, условия труда) для каждого индивида с целью предупреждения патологического проявления экогенетического биохимического полиморфизма.

Ключевые слова и понятия

Определение экогенетики человека
Эволюция генотипа
Объём наследственного полиморфизма
«Молчащие» гены
Методы выявления экогенетических реакций
Локусы биотрансформации ксенобиотиков
Примеры реакций на загрязнение атмосферы
Непереносимость молочного сахара
Целиакия
Генетика чувствительности к алкоголю
Фармакогенетика (определение)
Варианты патологических реакций на лекарства
Генетические основы фармакокинетики
Генетические основы фармакодинамики
Фармакогенетика наследственных болезней (примеры)

Контрольно-обучающие вопросы

1. Какие из утверждений о мутагенезе верны:
а) стойкое нарушение структуры или функции организма в ответ на действие мутагенов во внутриутробном периоде;
б) служит частой причиной врождённых пороков развития;
в) является частой причиной аутосомно-доминантных заболеваний;
г) является частой причиной аутосомно-рецессивных заболеваний;
д) может затрагивать как соматические, так и зародышевые клетки.

2. Перед оперативным вмешательством 49-летняя женщина сообщила анестезиологу, что её мать умерла во время операции, а у брата под воздействием анестезии отмечалась высокая лихорадка. Какие утверждения относительно этой женщины верны:
а) можно предположить наличие аутосомно-доминантного состояния — злокачественной гипертермии;
б) необходимо изучить истории болезни родственников для уточнения причин отмечавшихся осложнений;
в) хирургические вмешательства должны проводиться только в экстренных случаях;
г) следует применять неингаляционный наркоз.

3. Подберите ферментные нарушения, соответствующие следующим клиническим ситуациям:
появление гемолитической анемии после приёма примахина;
возникновение приступа резких болей в первом плюснефаланговом суставе справа у мужчины после приёма аспирина;
появление периферической нейропатии у женщины с туберкулёзом лёгких, принимающей изониазид;
длительная остановка дыхания у мальчика во время наркоза;
возникновение приступа острых болей в животе с мышечной слабостью и помрачением сознания у подростка после приёма фенобарбитала;
отсутствие эффекта стандартных доз гидралазина у мужчины с артериальной гипертензией.
а) повышенная активность ацетилтрансферазы;
б) аномальная холинэстераза;
в) недостаточность порфобилиногендеаминазы;
г) недостаточность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы;
д) недостаточность фосфорибозилпирофосфатсинтетазы;
е) сниженная активность ацетилтрансферазы.

4. У 40-летнего мужчины в анамнезе приступ затрудненного дыхания после хирургического вмешательства. Какие утверждения относительно этого пациента верны:
а) необходимо определение активности сукцинилхолинэстеразы;
б) отсутствие подобных случаев в семье с большой долей вероятности исключает наследственную природу приступа;
в) после хирургического вмешательства необходимо тщательное наблюдение;
г) родственники пациента должны быть осведомлены о возможности возникновения у них таких приступов;
д) данный анамнез должен учитываться при выборе препарата для анестезии.

5. У 6-летнего африканского мальчика лечение малярии примахином осложнилось тяжёлой анемией. Какие утверждения относительно этого пациента верны:
а) можно предположить недостаточность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы;
б) при лечении малярии у его сестры следует избегать назначения примахина;
в) схема лечения больного должна быть срочно изменена;
г) мать пациента является носительницей гена недостаточности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы;
д) назначение этому больному некоторых лекарственных препаратов (например, сульфаниламидов, аспирина) должно проводиться с осторожностью.

ГЛАВА 8

ЛАБОРАТОРНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ

ОБЩИЕ ВОПРОСЫ

Многие формы наследственной патологии проявляются настолько специфическим фенотипом, что клинический анализ с синдромологическим подходом позволяет поставить точный диагноз. В дополнение к методам клинической диагностики используют генеалогический метод, который ещё больше повышает вероятность правильной диагностики. Однако широкий клинический полиморфизм наследственных болезней, их фенокопии, частичное совпадение симптомов разных заболеваний (наследственных и ненаследственных), необходимость выявления гетерозиготных носителей или носителей сбалансированных транслокаций (инверсий) требуют применения лабораторных методов диагностики, которые при наследственной патологии всегда более точны, чем клинические методы.

Хотя история применения лабораторных методов диагностики наследственных болезней насчитывает почти 100 лет, первая половина этого пути характеризуется лишь единичными примерами диагностики отдельных болезней с использованием качественных биохимических реакций (моча) или патогистологических методов. Применение биохимических методов началось с диагностики алкаптонурии в самом начале XX века, что и позволило А. Гарроду открыть наследственные болезни обмена веществ, обусловленные блоком ферментативной реакции. В 30-х годах была открыта простая реакция мочи с хлоридом железа (зелёная окраска) при фенилкетонурии. Морфологическими методами подтверждались диагнозы нейрофиброматоза, наследственных кожных болезней (конец XIX века).

Широкое применение лабораторных методов диагностики наследственных болезней началось в 50-х годах XX века. Это было связано, по-видимому, не только

с прогрессом лабораторной диагностики (клиническая биохимия, гематология, цитология, цитохимия, иммунология), но и с повышенным интересом в этот период к наследственной патологии. Кроме того, усовершенствование цитогенетических методов в 50-х годах позволило открыть новую группу болезней человека — хромосомные болезни.

Таким образом, с конца 50-х годов генетика человека и медицинская генетика взяли на вооружение многочисленные методы лабораторных исследований (биохимические, иммунологические, цитологические, гематологические, цитогенетические, немного позже и молекулярно-биологические). Это и обусловило формирование клинической генетики как медицинской дисциплины и её интенсивное развитие.

Лабораторная диагностика наследственных болезней (фено- или генотипирование индивидов) может быть направлена на идентификацию одной из **трёх «ступеней» болезни**. Во-первых, это выявление этиологической причины наследственной патологии, или характеристика генотипа, т.е. определение конкретной мутации у индивида (генной, хромосомной, геномной). Эти цели достигаются с помощью цитогенетических или молекулярно-генетических методов. Во-вторых, лабораторные методы позволяют регистрировать первичный продукт гена. Для этого используются биохимические и иммунологические методы. В-третьих, возможна регистрация специфических метаболитов изменённого обмена, возникших в процессе реализации патологического действия мутации. Такая регистрация возможна на уровне жидкостей (кровь, моча, секрет) или клеток. Следовательно, на этой «ступени» можно применять биохимические, иммунологические и цитологические методы, что и нашло подтверждение в клинической практике.

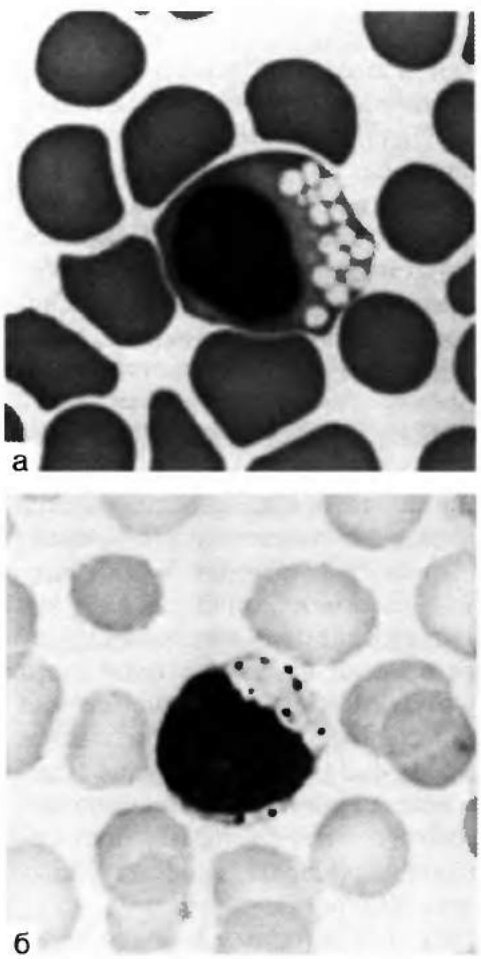


Рис. 8.1. Мазки крови при ганглиозидозе (а) и мукополисахаридозе (б).

Иммунологические методы широко применяются для диагностики первичных (наследственных) иммунодефицитов, антигенной несовместимости матери и плода.

Цитологические клинические анализы помогают выявить некоторые наследственные болезни обмена веществ. Например, на рис. 8.1 представлены мазки крови при ганглиозидозе и мукополисахаридозе. Эти болезни имеют цитологические диагностические признаки при клинико-лабораторном анализе крови.

ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

Микроскопические методы изучения хромосом человека применяются с конца XIX века. Соединение цитологического наблюдения хромосом с генетическим анализом сегрегации и сцепления генов привело к рождению цитогенетики. Термин «цитогенетика» введён В. Саттоном в 1903 г. Первоначально цитогенетика концентрировалась на проблемах корреляции генетических и цитологических (хромосомных) признаков. В последующем цитогенетика методически отделилась от генетики, и под термином «цитогенетика» понимают область науки, изучающей структуру и функции хромосом.

Цитогенетические методы предназначены для изучения структуры хромосомного набора или отдельных хромосом. Наиболее распространённым методом в цитогенетике человека является световая микроскопия. Электронная и конфокальная лазерная микроскопия применяется в современной цитогенетике только с исследовательскими целями. Во всей медико-генетической практике применяется световая микроскопия (главным образом в проходящем свете), включая люминесцентную микроскопию.

Объектом цитогенетических наблюдений могут быть делящиеся соматические, мейотические и интерфазные клетки. Каждый из этих объектов имеет преимущества и недостатки. Выбор объекта определяется целью исследования.

Большинство цитогенетических исследований выполняется на соматических клетках, поэтому остановимся на описании этих методов.

Получение препаратов митотических хромосом

Первое главное условие цитогенетической диагностики — наличие делящихся клеток в цитологическом препарате.

Костный мозг, ткани семенника и хорион имеют достаточный митотический индекс для того, чтобы использовать эти объекты для цитогенетических целей. Однако, как показал опыт, несравненно информативнее исследование на культурах клеток: клетки освобождены от элементов соединительной ткани и хорошо суспендируются. Митотический индекс в культуре клеток намного выше, чем в тканях организма.

Культуры клеток можно получать из кусочков кожи (растут фибробласты), костного мозга, эмбриональных тканей, хориона, клеток амниотической жидкости. Наиболее удобным объектом для медицинских генетиков оказалась культура лимфоцитов периферической крови (рис. 8.2). Для её получения достаточно взять 1—2 мл венозной крови и добавить её в смесь питательной среды с фитогемагглютинином (белок бобовых растений). Последний вызывает иммунологическую трансформацию лимфоцитов и их деление. Продолжительность культивирования составляет 48—72 ч.

Вторым методическим условием цитогенетических исследований является использование колцемида (или колхицина), разрушающего веретено деления и останавливающего клеточное деление на **стадии метафазы**. Колцемид добавляют в культуры клеток за 2—3 ч до окончания культивирования: митотичес-

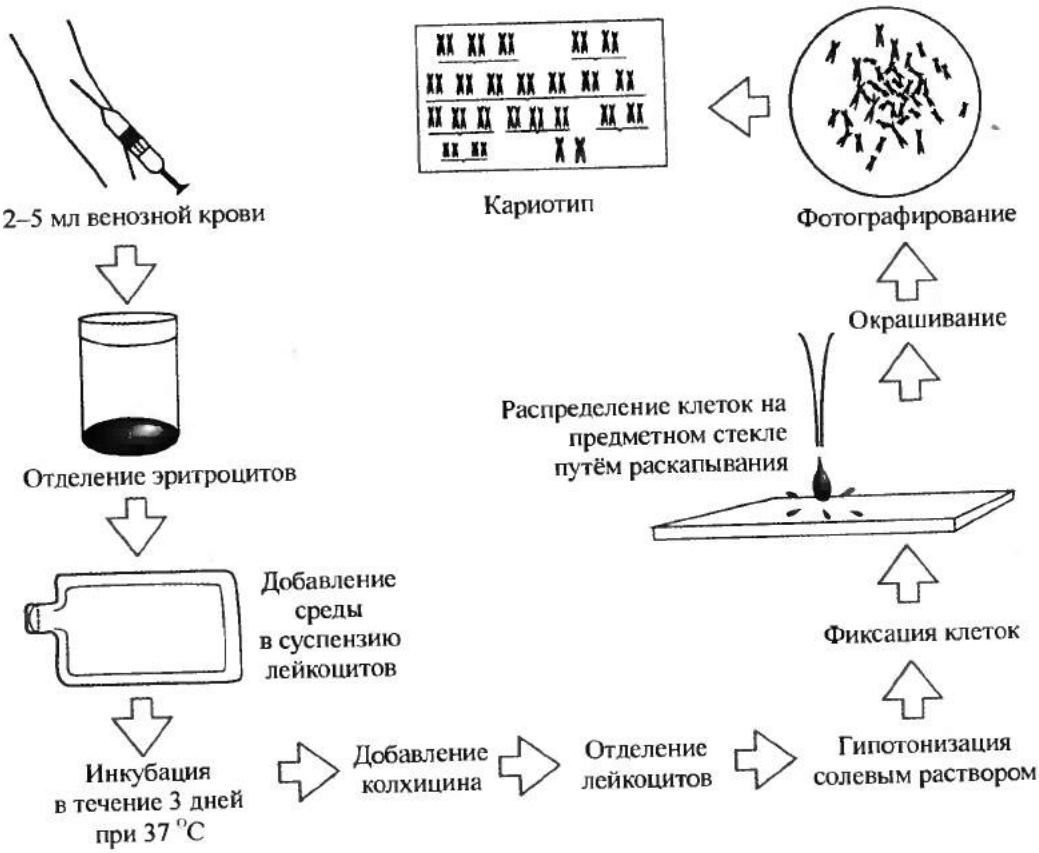


Рис. 8.2. Методика приготовления цитогенетических препаратов путём культивирования лимфоцитов периферической крови.

кий индекс в культуре клеток за 2–3 ч повышается в 2–3 раза. Даже без культивирования экспозиция с колцемидом увеличивает число метафаз. Хромосомы в присутствии колцемида укорачиваются за счёт продолжающейся конденсации и, следовательно, в препарате они легче отделяются одна от другой.

В тех случаях, когда необходим детальный анализ определённого района хромосомы, сильно конденсированные хромосомы на стадии метафазы (метод называется метафазным) непригодны для анализа. Для этих целей клетка должна быть зафиксирована на стадии, предшествующей метафазе, когда хромосома редуплицировалась, но ещё не полностью конденсировалась. Эта стадия — стадия прометафазы. Хотя хромосомы на данной стадии плохо разъединены (они ещё очень длинные) и на препарате имеется много наложений одной хромосомы на другую, все же в отдельных клетках можно найти участок, необходимый для анализа. Этот метод (или подход) в отличие от метафазного метода называют **прометафазным**, или **методом высокоразрешающей цитогенетики**. Суть методического вмешательства при данной модификации метода состоит в прекращении процесса спирализации и конденсации хромосом в профазе с помощью препаратов, которые вводят в культуру клеток за несколько часов до фиксации.

Следующим условием для получения хороших метафазных пластинок является гипотонизация клеток (гипотонический шок). Обычно для этого используют гипотонический раствор хлорида кальция или цитрата натрия. В гипотоническом растворе клетки набухают, ядерная оболочка разрывается, межхромосомные связи рвутся и хромосомы свободно плавают в цитоплазме.

На основе культивирования клеток, применения колцемида и гипотонизации сформировались современные цитогенетические методы.

Клеточную суспензию фиксируют смесью метанола и уксусной кислоты (3:1), затем суспензию центрифугируют и меняют фиксатор. Смесь клеток с фиксатором может сохраняться при температуре 4 °С в течение нескольких недель. При нанесении такой суспензии на чистое предметное стекло метафазная пластинка расправляется и в её пределах располагаются отдельно лежащие хромосомы. При высыхании фиксатора клетки прочно прикрепляются к стеклу.

Выше описана методика получения препаратов из культуры лимфоцитов, которая используется наиболее часто. В то же время для диагностических целей можно готовить препараты из хориона, костного мозга, семенников, культуры фибробластов, культуры амниоцитов. Процедуры для каждого объекта отличаются от описанной выше, но общий принцип сохраняется: накопление метафаз, гипотонизация, фиксация, раскапывание на предметное стекло.

Окраска препаратов

Следующая стадия цитогенетических методов — окраска препаратов. Все методы окраски препаратов можно разделить на 3 группы: простые, дифференциальные, флюоресцентные.

Наиболее распространён метод окраски по Гимзе, или **простая окраска** (в русскоязычной литературе распространён также термин «рутинная окраска»). Краситель Гимзы окрашивает все хромосомы равномерно по всей длине (рис. 8.3). При этом контурируются центромера, спутники (иногда со спутничными нитями) и вторичные перетяжки. Механизм связывания красителя Гимзы хромосомами неясен. Он не является специфическим для какого-либо азотистого основания ДНК.

При простой окраске возможна только групповая идентификация хромосом, поэтому данный метод используется для ориентировочного определения числовых аномалий карио-



Рис. 8.3. Метафазная пластинка при простой окраске.



Рис. 8.4. Метафазная пластинка с радиационно индуцированными хромосомными аберрациями.

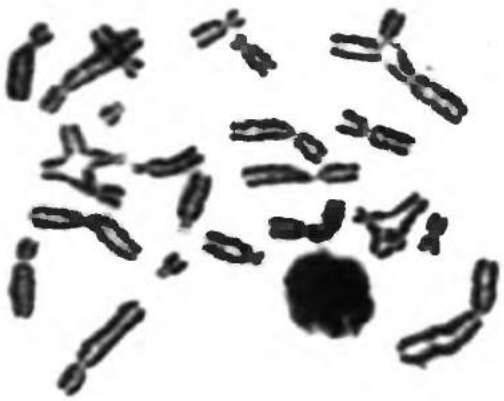


Рис. 8.5. Метафазная пластинка (неполная) с химически индуцированными аберрациями.

типа. Структурные хромосомные аномалии (делеции, транслокации, инверсии), выявляемые при простой окраске, должны быть идентифицированы с помощью дифференциальной окраски.

Простая окраска широко применяется для изучения хромосомного мутагенеза (учёт хромосомных аберраций) при проверке факторов окружающей среды на мутагенность. На рис. 8.4 и 8.5 хорошо видны аберрации, возникшие под влиянием радиации и химических мутагенов.

Метод простой окраски хромосом как единственный метод изучения кариотипа человека применялся до начала 70-х годов. С его помощью за 10 лет были открыты основные хромосомные болезни, показана роль хромосомных аномалий в спонтанных абортах, врождённых пороках развития и канцерогенезе, разработаны принципы биологической дозиметрии.

Морфологическая однородность хромосомы по длине на стандартно приготовленных и окрашенных по Гимзе препаратах на самом деле обманчива. Благодаря прогрессу цитогенетики человека выявлена глубокая линейная дифференцированность не только функции, но и структуры хромосом. В 70-х годах в практику вошли методы дифференциального окрашивания и хронологии репликации ДНК в хромосомах.

Хромосомы способны к избирательному окрашиванию по длине без прижизненной модификации какими-либо воздействиями. **Дифференциальное окрашивание** обеспечивается срав-



Рис. 8.6. Метафазная пластинка (неполная) после дифференциальной окраски.

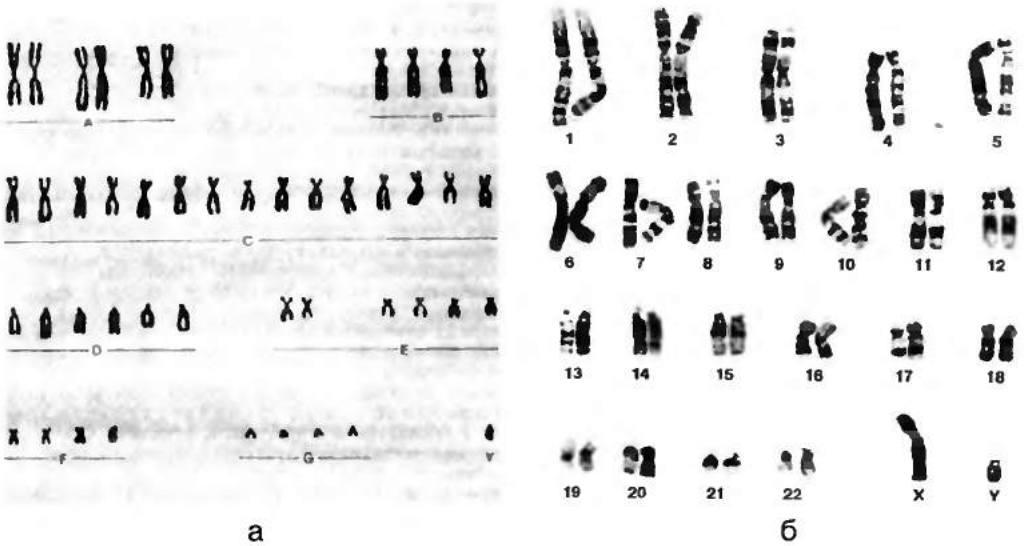


Рис. 8.7. Кариотипы при простой (а) и дифференциальной (б) окраске.

нительно простыми температурно-солевыми воздействиями на фиксированные хромосомы. При этом выявляется структурная дифференцировка хромосом по длине, выражающаяся в виде чередования эу- и гетерохроматических районов (тёмные и светлые полосы). Протяжённость этих участков специфична для каждой хромосомы, соответствующего плеча и района (рис. 8.6, 8.7). Как видно из рис. 8.6 и 8.7, при дифференциальной окраске идентифицируются все хромосомы, плечи и даже определённые районы. Каждая хромосома имеет свой рисунок исчерченности. При дифференциальной окраске метафазных хромосом в кариотипе можно оценить около 200—400 участков. Такова разрешающая возможность метода.

Первоначально при специальном окрашивании хромосом использовали флюоресцентное алкилирующее вещество акрихин-иприт. Этот вариант был назван **Q-методом**. Данный метод требует быстрой обработки препарата, что не всегда удобно. Для просмотра препарата надо пользоваться люминесцентным микроскопом.

В последующем была разработана методика дифференциальной окраски без флюоресцентных красителей. Наиболее широко используется **G-окраска** (Гимза). При этом хромосомы предварительно обрабатывают (либо инкубация в солевом растворе, либо обработка протеазой). Предварительная обработка частично нарушает структуру хромосом, которая в некоторых участках восстанавливается при окраске, что и придаёт хромосоме индивидуальную исчерченность, или полосатость. Механизм образования сегментов пока недостаточно ясен. Предполагается, что окрашенные сегменты — гетерохроматиновые, поздно реплицирующиеся участки хромосом с повторяющимися последовательностями ДНК, а неокрашенные — эухроматиновые участки, в которых расположены кодирующие последовательности.

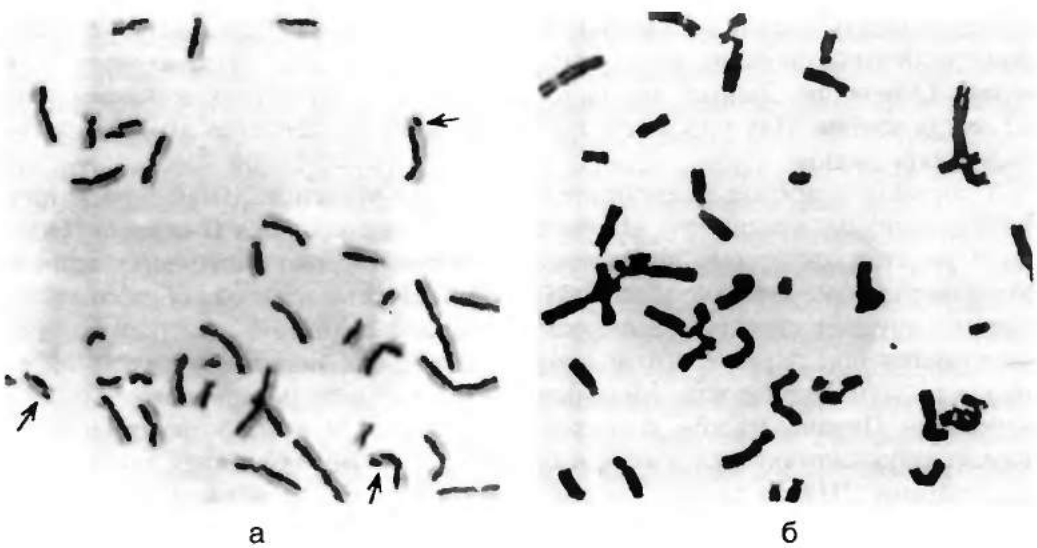
Для идентификации хромосом, помимо методов выявления линейной структурной дифференцированности, можно воспользоваться одной из важных ха-



Рис. 8.8. Метафазная пластинка с дифференциальной окраской сестринских хроматид.

рактеристик хромосом человека — **асинхронностью их репликации по длине**. «Рисунки» последовательности репликации (рано или поздно реплицирующиеся участки) специфичны для каждой хромосомы. Для выявления последовательности репликации применяется аналог тимидина 5-бромдезоксиуридин. Участки хромосомы, включившие этот аналог, окрашиваются плохо. Используя этот метод, можно идентифицировать любую хромосому или хромосомную перестройку.

Введение аналога 5-бромдезоксиуридина в культуру на 24 ч и более применяется для дифференциальной окраски сестринских хроматид. Если 5-бромдезоксиуридин ввести на полный клеточный цикл, то вновь образуемая хроматида включит аналог тимидина и будет окрашиваться слабо. Другая хроматида (старая) окрашивается, как обычно, интенсивно (рис. 8.8). Этот метод позволяет легко выявлять обмены между сестринскими хроматидами (СХО), число которых увеличивается при наследственных болезнях с хромосомной нестабильностью (анемия Фанкони, пигментная ксеродерма и др.) (рис. 8.9). Число СХО увеличивается также при мутагенных воздействиях, поэтому метод учёта СХО широко используется при изучении мутационного процесса у человека.



а б

Рис. 8.9. Хроматидные аберрации (а) и сестринские хроматидные обмены (б) при заболеваниях с хромосомной нестабильностью.

Молекулярно-цитогенетические методы

Благодаря успехам молекулярной генетики человека разработан принципиально новый метод изучения хромосом — **метод флюоресцентной гибридизации *in situ* (*FISH*)**. Принцип этого метода состоит в следующем (схема 8.1).

1. Для изучаемой хромосомы или конкретного её участка, исходя из специфичности последовательности оснований ДНК, готовят однонитевой участок ДНК, к которому присоединяется биотин или дигоксигенин. Такой «помеченный» участок ДНК называется зондом.
2. На микроскопическом препарате *in situ* при щелочной обработке хромосомная ДНК денатурируется, т.е. разрываются связи между двумя нитями ДНК.
3. Зондом обрабатывают препарат. Поскольку последовательность оснований ДНК-зонда и соответствующий участок хромосомы взаимно комплементарны, то зонд присоединяется к хромосоме. В этом участке происходит ренатурация ДНК.
4. После этого препарат обрабатывают веществом, которое благодаря своей структуре способно избирательно присоединиться к биотину или дигоксигенину. Как видно на схеме 8.1, для биотина таким веществом является стрептовидин, для дигоксигенина — антидигоксигениновое антитело. К этим веществам могут быть присоединены в один или два этапа флюоресцентные красители (родамин — красный цвет или флюоресцеин изотиоцианат — зелёный цвет).
5. С помощью люминесцентного микроскопа окрашенные хромосомы визуализируются на фоне неокрашенных.

На схеме 8.1 рассмотрена двойная гибридизация. Современные методические возможности позволяют увеличить число цветов.

Границы применения метода *FISH* очень широкие: от локализации гена до расшифровки сложных перестроек между несколькими хромосомами. Следует подчеркнуть, что соединение молекулярно-генетических и цитологических методов делает почти неограниченными возможности диагностики хромосомных аномалий, как очень сложных, так и очень мелких по размерам. Дву- и трёхцветная флюоресцентная гибридизация *in situ* применяется для учёта сим-

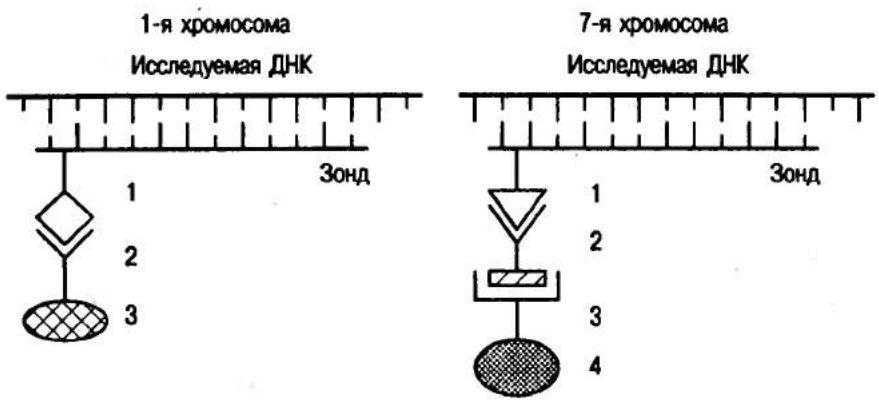


Схема 8.1. Принцип двойной специфической флюоресцентной гибридизации *in situ*.

метричных хромосомных аберраций у лиц, облученных много лет назад ионизирующими излучениями. Указанный метод требует меньше времени, чем кариотипирование дифференциально окрашенных метафаз.

В клинической цитогенетике метод *FISH* занимает всё большее место. В случаях сложных хромосомных перестроек, захватывающих более двух хромосом, дифференциальная G-окраска не всегда позволяет идентифицировать изменённые сегменты хромосом. В этих случаях применяют трёхцветный вариант метода *FISH*. Например, у ребёнка с множественными врождёнными аномалиями при G-анализе обнаружены сложные перестройки в 6 хромосомах (1, 4, 7, 8, 9 и 12) с 10 разрывами. Полная идентификация разрывов возможна только с помощью *FISH*-окраски.

Метод *FISH* может применяться для диагностики анеуплоидий в интерфазных ядрах. Принцип метода в этом варианте такой же, как и для метафазных пластинок (описан выше). Например, специфичный для хромосомы 21 зонд ДНК, соединённый с биотином, гибридизируется с денатурированными клетками из амниотической жидкости на предметном стекле. В норме, т.е. если у плода есть дисомия по хромосоме 21, в ядре будут видны две флюоресцирующие соответствующим цветом точки. Если у плода трисомия, то в ядре будут видны 3 точки. Такой методический приём называют **интерфазной цитогенетикой**. Метод прост, экономичен и требует мало времени (несколько часов).

Метод сравнительной геномной гибридизации (*CGH — comparative genome hybridization*). Область использования метода — онкологическая цитогенетика. Назначение метода — определение районов хромосом, которые делетируются или амплифицируются в определённом типе опухоли. Районы делеций, как правило, содержат гены-супрессоры опухолевого роста, а районы амплификации содержат онкогены. Таким образом, метод используется в большей степени для картирования и клонирования генов, вовлечённых в канцерогенез.

Иногда бывает достаточно сложно получить хромосомные препараты хорошего качества из солидной опухоли или у больных с гематологическими онкозаболеваниями, поэтому был разработан оригинальный метод косвенного анализа хромосом в опухоли. Суть метода *CGH* в том, что из опухоли выделяют ДНК и метят её определённым флюорохромом. ДНК, выделенную из нормальной ткани, метят другим флюорохромом. Хромосомные препараты готовят стандартным способом из лимфоцитов периферической крови контрольного индивида. Меченую ДНК из опухоли и неизменённой ткани гибридизируют с хромосомным препаратом. По интенсивности свечения метки определяют области делеций и амплификаций. Область разрешения — 5–10 млн пар нуклеотидов. Для обработки данных используют программы компьютерного анализа хромосом.

Спектроскопический анализ хромосом (*SKY*). Этот метод использует флюоресцентные красители, имеющие сродство к определённым участкам хромосом. При использовании набора специфических зондов с разными красителями каждая пара хромосом имеет свои уникальные спектральные характеристики. Особенность метода — использование интерферометра, аналогичного используемым для измерения спектра астрономических объектов. Незначительные вариации в спектральном составе, неразличимые человеческим глазом, учитываются при компьютерной обработке, и затем программа назначает каждой

паре хромосом легко распознаваемые цвета. Результат в виде цветного изображения чаще используется в цифровой форме. Анализ кариотипа значительно облегчается, поскольку гомологичные хромосомы имеют один и тоже цвет, а аберрации становятся легко различимыми. Кроме того, спектральное кариотипирование используется для выявления транслокаций, не распознаваемых традиционными методами. Область использования метода — онкоцитогенетика. Благодаря такому подходу удаётся точно описать множественные структурные перестройки хромосом, происходящие в опухолевых клетках. В клинической цитогенетике удаётся определять очень незначительные по величине транслокации, инсерции и маленькие маркёрные хромосомы. Однако использование метода ограничено высокой стоимостью оборудования для анализа.

Показания для проведения цитогенетических исследований

Показания для цитогенетического исследования достаточно широкие, особенно при акушерско-гинекологической и детской патологии. Ниже приводится перечень (возможно, неполный) состояний, при которых с диагностическими целями надо иметь результаты цитогенетического исследования, проведённого у пациента (пробанда) и при необходимости у его родственников.

1. Подозрение на хромосомную болезнь по клинической симптоматике (для подтверждения диагноза).
2. Наличие у ребёнка множественных врождённых пороков развития, не относящихся к генному синдрому.
3. Многократные (более двух) спонтанные аборты, мертворождения или рождения детей с врождёнными пороками развития.
4. Нарушение репродуктивной функции неясного генеза у женщин и мужчин (первичная аменорея, бесплодный брак и др.).
5. Существенная задержка умственного и физического развития у ребёнка.
6. Пренатальная диагностика (по возрасту, в связи с наличием транслокации у родителей, при рождении предыдущего ребёнка с хромосомной болезнью).
7. Подозрение на синдромы, характеризующиеся хромосомной нестабильностью (учёт хромосомных аберраций и СХО).
8. Лейкозы (для дифференциальной диагностики, оценки эффективности лечения и прогноза течения).
9. Оценка мутагенных воздействий (радиационных, химических).

Медицинских ограничений для применения цитогенетических методов нет. Однако необходимо помнить, что эти методы трудоёмкие, дорогие, назначение их наугад неоправданно (по принципу «если неясно, то давайте назначим»). Правильнее назначать цитогенетическое исследование по рекомендации врача-генетика после проведения медико-генетического консультирования.

Опыт работы зарубежных медицинских учреждений показал необходимость создания цитогенетических лабораторий при больших многопрофильных больницах и медико-генетических консультациях, комплексно обслуживающих какой-либо район или город. В России цитогенетические исследования проводятся в медико-генетических кабинетах и медико-генетических консультациях.

БИОХИМИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

Биохимические методы в лабораторной диагностике наследственных болезней применяются с начала XX века. Биохимические показатели (первичный белковый продукт гена, накопление патологических метаболитов внутри клетки и во внеклеточных жидкостях больного) отражают сущность болезни более адекватно, чем клинические симптомы, не только в диагностическом, но и в генетическом аспекте. Значимость биохимических методов повышалась по мере описания наследственных болезней и совершенствования этих методов (электрофорез, хроматография, спектроскопия и др.).

Биохимические методы направлены на выявление биохимического фенотипа организма. Уровни, на которых оценивается фенотип, могут быть разными: от первичного продукта гена (полипептидной цепи) до конечных метаболитов в моче или поте, поэтому биохимические методы чрезвычайно многообразны и их значение в диагностике наследственных болезней постоянно возрастает. Разработка молекулярно-генетических методов диагностики наследственных болезней частично «отодвинула» интерес к биохимическим исследованиям, но вскоре стало ясно, что в большинстве случаев указанные методы дополняют друг друга, поскольку молекулярно-генетически описывается генотип, а биохимически — фенотип, а болезнь — это в конечном счёте фенотип. Несмотря на сложность, а иногда и дороговизну, биохимическим методам принадлежит ведущая роль в диагностике моногенных наследственных болезней. Современные высокоточные технологии (жидкостная хроматография, масс-спектрометрия, магнитная резонансная спектроскопия, бомбардировка быстрыми нейтронами) позволяют идентифицировать любые метаболиты, специфические для конкретной наследственной болезни.

На первый взгляд может показаться, что самым точным методом диагностики является определение мутации на уровне ДНК. Однако это не всегда так. Реализация действия гена — сложный процесс, поэтому наличие «нормальной» структуры гена, а точнее, необнаружение мутации не всегда является полной гарантией нормального биохимического фенотипа.

Принципы биохимической диагностики наследственных болезней менялись в процессе развития генетики человека и биохимии. Так, до 50-х годов диагностика была направлена на поиски специфических для каждой болезни метаболитов в моче (алкаптонурия, фенилкетонурия). С 50-х до 70-х годов упор в диагностике был сделан на выявление энзимопатий. Разумеется, поиски метаболитов в конечных реакциях при этом не исключались. Наконец, с 70-х годов главным объектом при диагностике стали белки разных групп. К настоящему времени все эти объекты являются предметом биохимической диагностики.

В связи с многообразием биохимических методов, применяемых в лабораторной диагностике наследственных болезней, в использовании этих методов должна быть определённая система. У обследуемого пробанда или члена его семьи нереально исключить все наследственные болезни, которые могут быть в поле зрения при обследовании. Если применять максимально возможное число методов диагностики, то каждое обследование станет очень трудоёмким и долгим. В связи с этим исходная схема обследования строится на клиничес-

кой картине болезни, генеалогических сведениях и биохимической стратегии, которые позволяют определить дальнейший ход обследования на основе поэтапного исключения определённых классов болезней (просеивающий метод).

Необходимо подчеркнуть, что биохимические методы (в отличие от цитогенетических) многоступенчаты. Для их проведения требуется аппаратура разных классов. Объектами биохимической диагностики могут быть моча, пот, плазма и сыворотка крови, форменные элементы крови, культуры клеток (фибробласты, лимфоциты). При использовании просеивающего метода в биохимической диагностике можно выделить два уровня: первичный и уточняющий. Каждый из этих уровней может быть разнообразно «нагружен» реакциями в зависимости от возможностей лаборатории.

Основная цель **первичной диагностики** заключается в том, чтобы выявить здоровых индивидов и отобрать индивидов для последующего уточнения диагноза. В таких программах первичной диагностики в качестве объектов используются моча и небольшое количество крови. Программы первичной биохимической диагностики наследственных болезней могут быть массовыми и селективными. Массовые просеивающие программы в диагностике фенилкетонурии, врождённого гипотиреоза, адреногенитального синдрома, врождённых аномалий развития нервной трубки и болезни Дауна описаны в главе 10.

Селективные диагностические программы предусматривают проверку биохимических аномалий обмена (моча, кровь) у пациентов, у которых подозреваются генные наследственные болезни. Фактически такие программы должны «функционировать» в каждой большой больнице. Показания для их применения достаточно широкие, стоимость каждого анализа невысокая.

В селективных программах могут использоваться простые качественные реакции (например, тест с хлоридом железа для выявления фенилкетонурии или с динитрофенилгидразином для выявления кетокислот) или более точные методы, позволяющие обнаруживать большие группы отклонений. Например, с помощью тонкослойной хроматографии мочи и крови можно диагностировать наследственные нарушения обмена аминокислот, олигосахаридов и гликозаминогликанов (мукополисахаридов). Газовая хроматография применяется для выявления наследственных болезней обмена органических кислот. С помощью электрофореза гемоглобинов диагностируется вся группа гемоглобинопатий. На рис. 8.10–8.12 представлены результаты биохимической диагностики наследственных болезней.

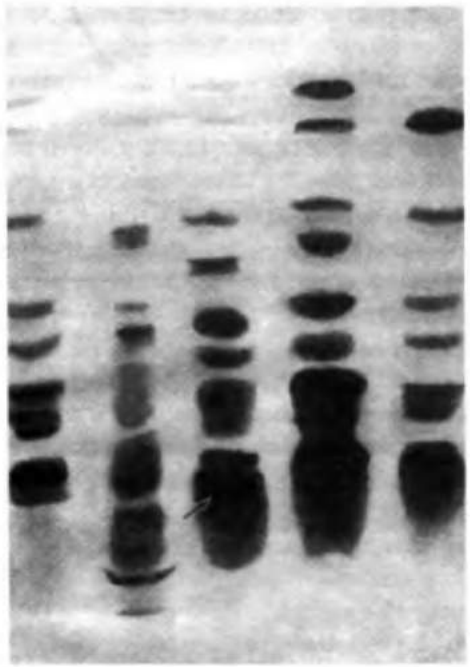


Рис. 8.10. Хроматограммы образца из суточной порции мочи больного с «лизинурической непереносимостью белка». Стрелкой указаны слившиеся пятна диаминокислот (преобладание лизина).

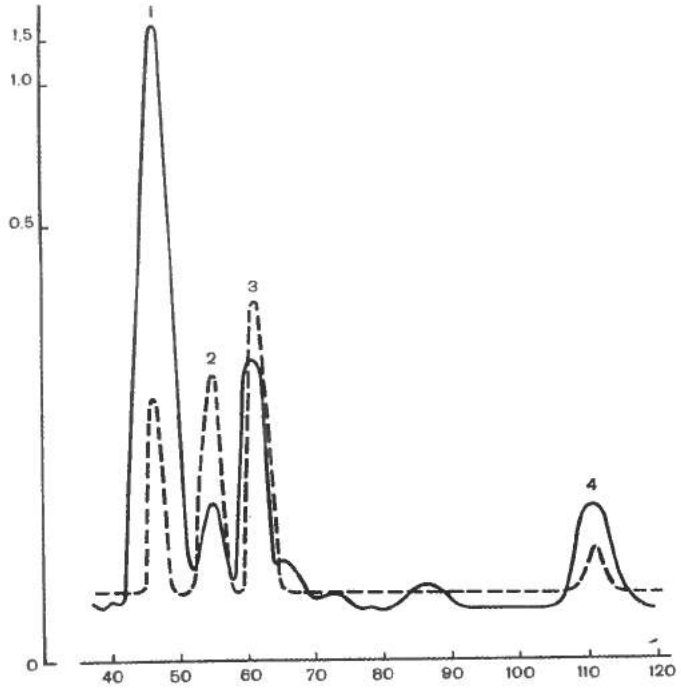


Рис. 8.11. Количественное содержание диаминокислот в образце суточной порции мочи больного с «лизинурической непереносимостью белка». Выполнено на аминокислотном анализаторе. По оси абсцисс — время элюирования, мин; по оси ординат — концентрация, мкМ. Сплошная линия — больной; пунктирная линия — норма; 1 — лизин; 2 — гистидин; 3 — аммиак; 4 — аргинин.

Нередко приходится углублять биохимический анализ от количественного определения метаболита до определения активности фермента (использование нативных тканей или культивированных клеток), например, с помощью флюорометрических методик.

В современных условиях очень многие этапы биохимической диагностики осуществляются автоматическими приборами, в частности аминоанализаторами.

Реальным примером программы селективного скрининга на наследственные болезни обмена веществ с острым течением и ранним летальным исходом является программа, разработанная в Медико-генетическом научном центре РАМН.

Первый этап программы включает качественные и количественные тесты с мочой и кровью (14 тестов) на белок, кетокислоты, цистин и гомоцистин, креатинин, ионы аммония и др. Второй этап основан на методах тонкослойной хроматографии мочи и крови для выявления аминокислот, фенольных кислот, моно- и дисаха-

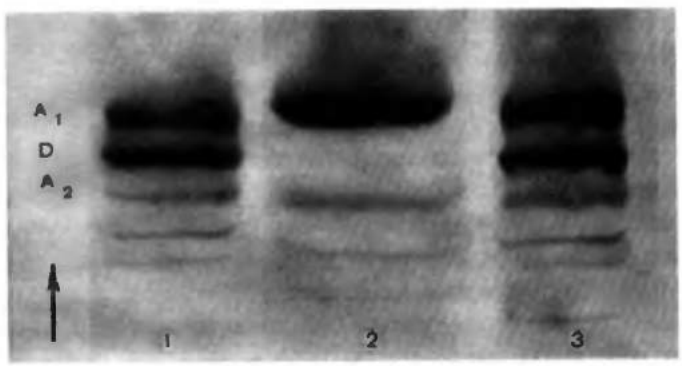


Рис. 8.12. Электрофореграмма гемоглобинов (ацетатцеллюлозная пленка, pH 8,6). A_1, D, A_2 — гемоглобины; 1, 3 — больные; 2 — здоровый донор.

ридов и других соединений. С помощью электрофореза мочи выявляют гликозаминогликаны.

Показаниями для применения **биохимических методов** диагностики у новорождённых являются такие симптомы, как судороги, кома, рвота, гипотония, желтуха, специфический запах мочи и пота, ацидоз, нарушенное кислотно-основное состояние, остановка роста. У детей биохимические методы используются во всех случаях подозрения на наследственные болезни обмена веществ (задержка физического и умственного развития, потеря приобретённых функций, специфическая для какой-либо наследственной болезни клиническая картина).

Биохимические методы применяются для диагностики наследственных болезней и гетерозиготных состояний у взрослых (гепатолентикулярная дегенерация, недостаточность α_1-антитрипсина, недостаточность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и т.д.). Следует отметить, что для диагностики многих болезней биохимические методы заменяются молекулярно-генетическими в связи либо с большей точностью последних, либо с их экономичностью.

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

Общие процедуры

Молекулярно-генетические методы — большая и разнообразная группа методов, в конечном счёте предназначенных для **выявления вариаций в структуре** исследуемого участка ДНК (аллеля, гена, региона хромосомы) вплоть до расшифровки первичной последовательности оснований. В основе этих методов лежат «манипуляции» с ДНК и РНК. В результате бурного развития молекулярной генетики человека в 70–80-х годах и последующего успешного изучения генома человека молекулярно-генетические методы широко вошли в медико-генетическую практику.

Чтобы познакомить с сутью и терминологией молекулярно-генетических методов, ниже схематично описаны их основные этапы и варианты. Освоение этих методов, как и других методов лабораторной диагностики, требует специальной подготовки в соответствующих лабораториях.

1. **Получение образцов ДНК (или РНК)** является исходным этапом всех методов. Этот этап реализуется в двух вариантах: а) выделение всей ДНК (тотальной или геномной) из клеток; б) накопление определённых фрагментов, которые предполагается анализировать, с помощью ПЦР.

Источником **геномной ДНК** могут быть любые ядросодержащие клетки. Выделенная из клеток ДНК представляет собой весь геном организма, поэтому такие образцы называют геномной ДНК. На практике чаще используют периферическую кровь (лейкоциты), хорион, амниотические клетки, культуры фибробластов. Для одного анализа необходимо иметь (в зависимости от используемого метода) от нескольких нанограммов до нескольких микрограммов ДНК. Для этого требуется действительно небольшое количество биологического материала, например 20–40 мг хориона, 1 мл крови, 5–10 мг культуры клеток. Для осуществления некоторых методов достаточно иметь 1 каплю крови, соскоб эпителия со щеки или несколько волосяных луковиц. Возможность

проведения молекулярно-генетического анализа с небольшим количеством легкодоступного биологического материала является методическим преимуществом методов названной группы. К этому ещё можно добавить, что выделенная ДНК одинаково пригодна для проведения различных вариантов методов и может долго сохраняться в замороженном виде.

В большинстве случаев для успешной диагностики болезни или гетерозиготного состояния достаточно исследовать лишь **небольшой фрагмент генома**, поэтому для проведения анализа необходимо получить достаточное количество таких фрагментов, т.е. амплифицировать (умножить) их. Ранее эта задача решалась с помощью трудоёмкого подхода: создание рекомбинантной плазмиды → введение плазмиды в бактериальную клетку → размножение бактериальных клеток → выделение заданных фрагментов ДНК. Теперь эта задача — накопление нужных фрагментов ДНК — решается с помощью ПЦР. Открытие данной реакции совершило подлинную революцию в изучении генома человека и в молекулярно-генетической диагностике наследственных болезней.

Полимеразная цепная реакция (ПЦР) — метод амплификации ДНК *in vitro*. В течение нескольких часов можно размножить определённую последовательность ДНК в количестве, превышающем исходное в миллион раз и более. Следовательно, исходно требуется очень незначительное количество материала. Необходимым условием для проведения ПЦР является знание нуклеотидной последовательности амплифицируемого фрагмента или по крайней мере этого фрагмента.

В соответствии с нуклеотидной последовательностью концов исследуемого участка синтезируется два олигонуклеотидных праймера (затравки). Длина праймеров составляет 20–30 пар нуклеотидов.

Процесс амплификации заключается в осуществлении повторяющихся циклов. Каждый цикл включает 3 стадии: температурная денатурация ДНК (разделение двухцепочечной ДНК на одноцепочечные молекулы) → присоединение праймеров к комплементарным последовательностям одноцепочечных молекул (отжиг) → синтез полинуклеотидных цепей на одноцепочечных молекулах в границах присоединенных праймеров с помощью полимеразы.

2. **Рестрикция ДНК на фрагменты** является необходимым этапом в молекулярно-генетической диагностике. Этот процесс осуществляется рестриктазами, относящимися к группе бактериальных эндонуклеаз. В генетике человека используется несколько десятков разных рестриктаз. Основное их свойство — разрывать двухцепочечную ДНК в пределах строго определённых для каждого фрагмента последовательностей нуклеотидов протяжённостью 4–6 пар нуклеотидов (редко больше). При обработке геномной ДНК рестриктазой получается закономерный для данного фермента набор фрагментов различной длины.

3. **Электрофорез фрагментов ДНК** обеспечивает разделение этих фрагментов при их распределении на поверхности агарозного или полиакриламидного геля. Фрагменты ДНК движутся в геле, помещённом в постоянное электрическое поле, от отрицательного полюса к положительному в зависимости от размеров (чем больше относительная молекулярная масса фрагмента, тем медленнее он движется в электрическом поле). После окончания электрофореза каждый фрагмент ДНК занимает определённое положение в виде дискретной полосы в конкретном месте геля. Длину каждого фрагмента можно определить путём

сравнения пройденного фрагментом расстояния с расстоянием, пройденным стандартным образцом ДНК с известными размерами.

4. **Визуализация и идентификация фрагментов ДНК** в геле является либо конечным этапом диагностики, либо необходимым элементом дальнейшего анализа.

Визуализация фрагментов ДНК после ПЦР осуществляется сравнительно легко. После окончания ПЦР проводится электрофорез в агарозном геле, после чего гель обрабатывается этидия бромидом, который связывается с ДНК. При ультрафиолетовом облучении поверхности геля выявляется свечение в красной области спектра.

Разработаны и другие методы окраски ПЦР-фрагментов. Для методов в некоторых вариантах возможна автоматическая регистрация результатов.

Идентификация конкретных фрагментов в геле среди геномной ДНК является более сложной задачей. Из-за больших размеров генома человека после рестрикции образуется настолько большое число рестриктных фрагментов, что агарозный гель после электрофореза и окраски этидия бромидом при ультрафиолетовом облучении выглядит как более или менее равномерно окрашенная поверхность. Задача генетика — выявить специфические фрагменты ДНК. Такую задачу решают с помощью **блот-гибридизации по Саузерну**. Эта методика состоит из следующих этапов (рис. 8.13).

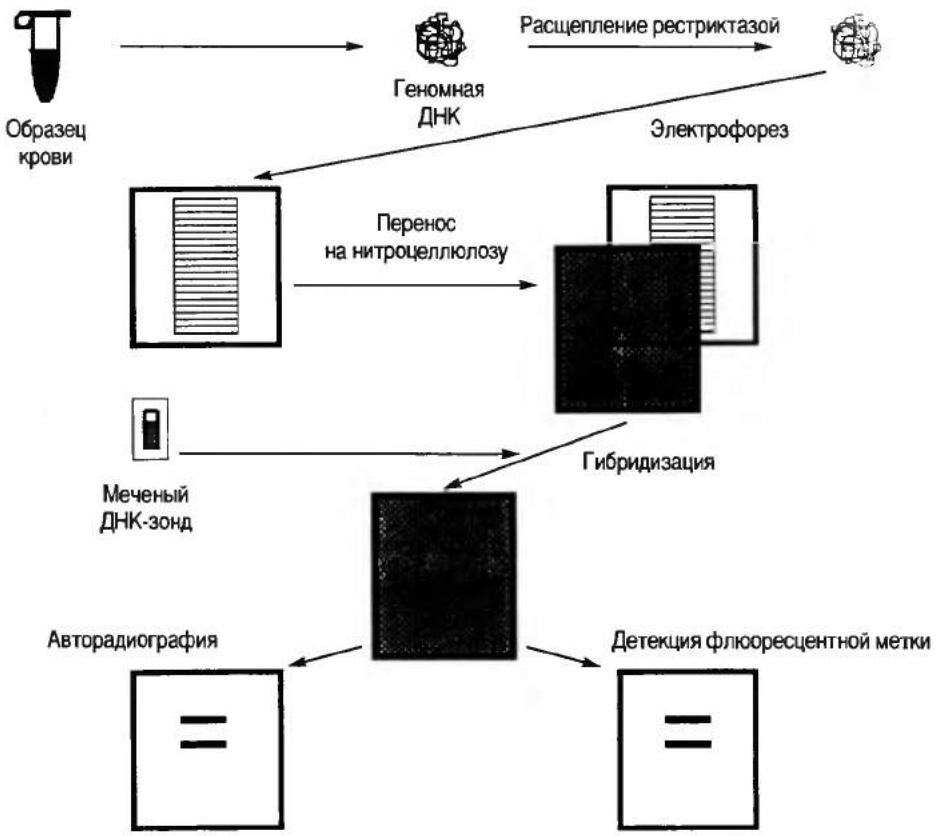


Рис. 8.13. Блот-гибридизация по Саузерну.

1. После окончания электрофореза гель помещают в раствор основания (щелочи), в котором двухцепочечные фрагменты ДНК теряют связи и становятся одноцепочечными.

2. Перенос ДНК с геля на нитроцеллюлозный или нейлоновый фильтр производится в буферном растворе. Непосредственно на поверхность геля кладут фильтр и стопку фильтровальной бумаги. Из-за капиллярного эффекта создаётся ток буфера, перпендикулярный плоскости геля. Вымываемая из геля ДНК задерживается фильтром и практически полностью оказывается на его поверхности. После переноса одноцепочечные нити фиксируют на фильтре. Расположение фрагментов на фильтре точно соответствует их расположению в геле.

3. Для того чтобы визуально выявить нужные фрагменты (фиксированная на фильтре ДНК не видна), проводят гибридизацию со специфическим по нуклеотидной последовательности меченым радионуклидом или флюоресцентной меткой олигонуклеотидным синтетическим зондом (такой зонд состоит из 16–30 пар нуклеотидов) либо клонированным фрагментом ДНК. Нуклеотидная последовательность зонда должна быть полностью или частично комплементарна изучаемому участку геномной ДНК.

4. При инкубации фильтра с раствором, содержащим меченый зонд, происходит гибридизация комплементарных цепей ДНК-зонда и фрагмента на фильтре. Неспецифически связанные молекулы зонда отмываются с помощью специальной процедуры. Радиоактивно меченные участки выявляют путём экспонирования фильтра с рентгеновской плёнкой (ауторадиография). После проявления на плёнке видны полосы меченной зондом ДНК. Нерадиоактивные метки визуализируют с помощью флюоресценции или опосредованно с помощью антител.

Прямые и косвенные методы ДНК-диагностики

Виды ДНК-диагностики: подтверждающая, пресимптоматическая, носительства, пренатальная.

Принципиально различают прямую и косвенную ДНК-диагностику моногенных наследственных болезней. **Прямые методы** возможны лишь при условии, что ген заболевания клонирован, известна его экзон-интронная организация или нуклеотидная последовательность полноразмерной комплементарной ДНК. При прямой диагностике предметом анализа являются мутации гена. Главным преимуществом прямых методов диагностики является почти 100% эффективность.

Однако в большинстве случаев наследственных заболеваний ген не клонирован или заболевание является генетически гетерогенным, т.е. обусловлено повреждениями в разных генах, либо молекулярная организация гена не позволяет использовать прямые методы. Эти трудности могут быть преодолены с помощью **косвенных методов** ДНК-диагностики, основанных на использовании сцепленных с геном полиморфных маркёров. В этом случае определяется гаплотип хромосомы, несущей мутантный ген в семьях высокого риска, т.е. у родителей больного и его ближайших родственников. Такой подход возможен практически для всех моногенных заболеваний с известной локализацией гена.

Прямые методы поиска мутаций

В ДНК-диагностике в настоящее время используются разнообразные прямые методы. Наиболее просто обнаруживаются мутации, изменяющие длину амплифицированных фрагментов ДНК, которые выявляются при электрофоретическом анализе.

Для выявления точковых мутаций, небольших делеций и инсерций в исследуемых генах используется множество различных подходов, основанных на методе ПЦР, благодаря которому можно многократно увеличить уникальную последовательность ДНК, а затем проанализировать её на предмет мутации. С помощью специфических олигонуклеотидных праймеров проводят амплификацию кодирующих участков геномной ДНК в случае, если известна экзон-интронная структура исследуемого гена.

На рис. 8.14 представлены результаты ДНК-диагностики в семье с мальчиком, страдающим муковисцидозом. Молекулярная структура этого гена хорошо известна. ПЦР-амплификация проведена по участку (сайту) расположения мутации ΔF508 в гене муковисцидоза у детей и родителей. Как видно из электрофоретической картины, отец, мать и дочь (они здоровы) имеют две полосы (98 и 95 пар нуклеотидов), следовательно, они гетерозиготы. У больного мальчика — одна полоса (95 пар нуклеотидов), т.е. он гомозиготен по мутантному аллелю ΔF508.

Если структура гена не известна, то получают кДНК-продукты путем обратной транскрипции мРНК, выделенной из клеток больных. Продукты амплификации являются объектами дальнейшего поиска мутаций с помощью ряда методов, позволяющих выявлять небольшие структурные изменения.

Методы, основанные на технологии ПЦР. В общем случае секвенирование полноразмерной кДНК, или всех экзонов, для определения мутаций у отдельных пациентов достаточно трудоемко, дорого и требует больших затрат времени. Поэтому на практике чаще проводят предварительный отбор более простыми методами амплификации фрагментов ДНК, предположительно содержащих мутации, а затем секвенируют только эти участки ДНК. Методы поиска фрагментов ДНК, содержащих мутации, основаны на сравнительном анализе мутантных и нормальных последовательностей по целому ряду физических и химических характеристик, которые в значительной степени варьируют в зависимости от типа мутационного повреждения. Следует под-

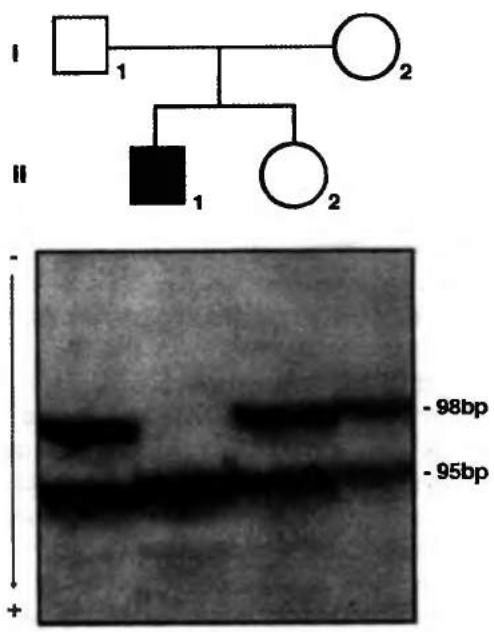


Рис. 8.14. ДНК-диагностика муковисцидоза с помощью технологии ПЦР в сайте ΔF508. Объяснения в тексте.

черкнуть, что независимо от метода детекции мутации точные молекулярные характеристики каждой мутации могут быть получены только путем прямого секвенирования.

Наиболее просто обнаруживаются мутации, изменяющие длину амплифицированных фрагментов, так как подобные нарушения легко выявляются при электрофоретическом анализе. Протяженные делеции, захватывающие целые экзоны в генах, сцепленных с полом, могут успешно выявляться при использовании так называемого *мультиплексного варианта ПЦР*. Разница в размерах и числе амплифицированных фрагментов позволяет легко идентифицировать такие мутации при электрофорезе. Данный подход применим к анализу делеций в аутосомных генах только в тех случаях, когда возможно дополнить ПЦР количественной оценкой результатов амплификации. Оригинальный метод идентификации подобных делеций у гетерозигот основан на использовании в качестве матричной ДНК для ПЦР кДНК, полученной путем обратной транскрипции мРНК, изолированной из экспрессирующих данный ген тканей пациента. В отличие от нормального гомолога, в мутантной молекуле кДНК граничащие с делецией экзоны сближены. Для обнаружения гетерозигот по протяженным внутригенным делециям проводят мультиплексную ПЦР с использованием системы олигопраймеров, полностью перекрывающих всю молекулу кДНК. Наличие делеции регистрируют по появлению продуктов амплификации необычного размера.

После выявления различий между нормальной и мутантной ДНК по длине амплифицированного фрагмента необходимо провести секвенирование необычного фрагмента с целью определения изменений в нуклеотидной последовательности предположительно мутантной ДНК.

При мутациях гена, представляющих собой замену одного или нескольких нуклеотидов, длины амплифицированных фрагментов остаются постоянными, однако некоторые физико-химические свойства мутантных молекул меняются. С учетом этих особенностей разработаны различные варианты поиска мутантных фрагментов ДНК и идентификации в них точковых мутаций. Ведущими из этих методов являются: метод анализа конформационного полиморфизма однонитевой ДНК (SSCP), метод анализа гетеродуплексов (НА), денатурирующий градиентный гель-электрофорез (DGGE) и метод химического расщепления некомплементарных сайтов (CCM).

SSCP (Single Strand Conformation Polymorphism) — метод анализа конформационного полиморфизма однонитевой ДНК — основан на регистрации различий в электрофоретической подвижности однонитевых ДНК, одинаковых по величине, но различающихся вследствие нуклеотидных замен по пространственной организации молекул. Конформация небольших однонитевых ДНК зависит от нуклеотидной последовательности, поэтому замена даже одного нуклеотида приводит к изменению пространственной структуры. Метод включает амплификацию фрагментов ДНК размером до 300 пар нуклеотидов, денатурацию продуктов ПЦР и высокоразрешающий электрофорез в полиакриламидном геле.

Конформационный метод выявления точковых мутаций получил широкое распространение вследствие относительной простоты и возможности обнаруживать любые типы замен. Однако ограничением применения этого метода является размер исследуемого фрагмента ДНК, так как высокая эффектив-

ность детекции мутаций, составляющая 80–95%, показана при длине фрагментов менее 200 пар нуклеотидов, в то время как для фрагментов более 400 пар нуклеотидов вероятность обнаружения мутаций уменьшается до 50%.

В настоящее время разрешающая способность метода значительно повышена. В частности, разработаны подходы для идентификации точковых мутаций методом SSCP-анализа в амплифицированных фрагментах ДНК размером до 800 пар нуклеотидов. Для этого используется полиакриламидный гель с низким значением pH.

HA (Heteroduplex Analysis) позволяет выявлять мутации, находящиеся в гетерозиготном состоянии, а также инсерции и делеции. Принцип этого метода заключается в следующем.

При амплификации фрагментов генов гетерозигот, последующей денатурации и медленной ренатурации полученных продуктов ПЦР в амплификационной смеси наряду с двумя типами гомодуплексов образуются гетеродуплексы между нормальной и мутантной цепями ДНК. Такие гетеродуплексные молекулы отличаются по электрофоретической подвижности от гомодуплексов за счет конформационных особенностей в местах несовпадения нуклеотидов, поскольку электрофоретическая подвижность гетеродуплексов значительно ниже, чем гомодуплексов. Эти различия обнаруживаются при электрофорезе в обычном полиакриламидном геле.

На сегодняшний момент наиболее распространенным способом скрининга мутаций является комбинация анализа гетеродуплексов и метода однонитевого конформационного полиморфизма, позволяющая выявить точковые мутации почти в 100% случаев и не требующая больших затрат времени.

DGGE — денатурирующий градиентный гель-электрофорез. В этом методе ДНК-дуплексы подвергаются миграции в геле с градиентом денатурирующих условий (может быть использован и температурный градиент). Миграция продолжается до тех пор, пока ДНК-дуплексы не достигают в геле точки плавления и не разделяются, после чего миграция фрагментов останавливается. Однонуклеотидные различия в нормальной и тестируемой ДНК выявляются по различной электрофоретической подвижности в геле. Высокая чувствительность метода (95%) достигается благодаря специфическим праймерам с так называемым GC-зажимом, представленным чередованием гуанина и цитозина в количестве до 20 нуклеотидов. За счет этого температура плавления продукта амплификации сильно увеличивается, что повышает эффективность определения мутации. Однако праймеры с GC-зажимом достаточно дороги, поэтому метод используется ограниченно.

CCM (chemical cleavage of mismatch) — метод химического расщепления неспаренных оснований. Метод основан на гибридизации радиоактивно меченной ДНК-пробы с тестируемой ДНК. Места ошибок затем выявляют с помощью серии химических реакций (модификация с использованием тетрахлорида осмия), которые происходят с однонитевой ДНК в сайтах неправильного спаривания. Этот метод может быть применен для тестирования фрагментов ДНК размером до 1 тыс. пар нуклеотидов, выявляет локализацию ошибки и является довольно чувствительным. Однако он не нашел широкого распространения вследствие токсичности применяемых химических реагентов и методической сложности. Подобное расщепление неспаренных нуклеотидов может быть и энзиматическим, что позволяет избежать токсических

химикатов. Метод основан на расщеплении неспаренных оснований в гетеродуплексе, образуемом между тестируемой ДНК и нормальной последовательностью посредством таких ферментов, как резолваза фага Т4 или эндонуклеаза VII. Однако этот метод еще более «капризный», чем ССМ.

Заключительным этапом анализа мутаций является их секвенирование, т. е. определение нуклеотидной последовательности фрагмента ДНК, показавшего аномальную электрофоретическую подвижность. Последовательность нуклеотидов этого фрагмента сравнивается с нормой, в результате чего патология приобретает свою окончательную характеристику.

Метод секвенирования. Любые типы мутаций могут быть обнаружены путем прямого секвенирования мутантной кДНК или отдельных экзонов, и часто первичный поиск нарушений в кодирующих областях гена осуществляют именно таким образом. Для некоторых генов, имеющих небольшие размеры, метод прямого секвенирования с успехом применяется как основной метод сканирования мутаций. Так, в частности, особенно удобным оказалось его применение для детекции мутаций в сравнительно небольших по размеру генах, таких, как ген фактора IX свертывания крови (гемофилия В).

Разработанные в последние годы модификации методов ПЦР значительно облегчили секвенирование амплифицированных фрагментов и повысили его эффективность. Так, в частности, предложен вариант асимметричной ПЦР, когда при амплификации концентрация одного из олигопраймеров в несколько десятков раз превосходит концентрацию другого праймера, в результате чего синтезируется преимущественно только одна, нужная для секвенирования цепочка ДНК.

В табл. 8.1 представлены характеристики разных скрининговых методов ДНК-диагностики. Врач лаборант-генетик заранее определяет стратегию поиска исходя из оснащенности лаборатории.

Многие мутации прерывают синтез белкового продукта. В этих случаях образуются укороченные полипептидные цепи, функционально незначимые. Для диагностики таких мутаций можно применять **метод «трансляции белкового продукта»**. Он проводится в системе *in vitro* на основе полученной специфической мРНК с добавлением лизата ретикулоцитов (в нём содержатся все необходимые компоненты для синтеза белка). В этой системе синтезируется белковый продукт соответствующего гена. Продукт трансляции анализируют с помощью электрофореза. Изменение электрофоретической подвижности бел-

Таблица 8.1. Сравнительный анализ эффективности основных скрининговых методов ДНК-диагностики

Метод	Размер продукта, пар нуклеотидов	Эффективность, % определения мутаций	Токсические химикаты	Определение локализации мутаций	Преимущества/недостатки
SSCP	180–250	80–85	Нет	Нет	Легко, дешево
HA	200–250	80–85	Нет	Нет	Легко, дешево
DGGE	600	95	Есть	Нет	Дорогие праймеры
ССМ	1700	>95	Есть	Есть	Сложно экспериментально
Секвенирование	600	>99	Нет	Есть	Дорогое оборудование и реактивы

ка свидетельствует о наличии мутации (нонсенс-мутация, нарушение сплайсинга РНК, сдвиг рамки считывания), приводящей к «обрыву» синтеза полипептидной цепочки.

Косвенное выявление мутаций

Косвенное выявление мутаций применяется в тех случаях, когда нуклеотидная последовательность гена ещё не известна и вместе с тем имеется информация об относительном положении гена на генетической карте. Фактически это соответствует диагностике с помощью метода сцепления генов.

Косвенная ДНК-диагностика по существу сводится к анализу **полиморфных генетических маркёров** у больных и здоровых членов семьи. Маркёры должны быть расположены в том хромосомном регионе, где и ген болезни, т.е. они сцеплены. Такими маркёрами могут быть участки ДНК, существующие в популяции в нескольких аллельных вариантах. Отличия могут быть по составу нуклеотидов, по числу динуклеотидных повторов. На основе вариабельности состава маркёрных участков ДНК можно дифференцировать материнское или отцовское происхождение конкретного варианта маркёра, сцепленного с геном болезни. Сцепление означает, что маркёр и ген болезни располагаются близко друг от друга; они передаются в составе одного хромосомного сегмента. Благодаря анализу полиморфных генетических маркёров можно проследить в ряду поколений наследование каждой из родительских хромосом.

Технические приёмы в косвенной диагностике те же самые, что и в прямой диагностике (получение ДНК, рестрикция, электрофорез и т.д.). Естественно, к этому добавляется математический анализ сцепления признаков.

Использование косвенных подходов оказалось возможным благодаря существованию в геноме полиморфных участков (локусов) ДНК. Нуклеотидные замены достаточно часто встречаются в некодирующих участках ДНК. Значительное число нуклеотидных замен приводит к изменению мест рестрикции. Эти изменения можно выявить с помощью блот-гибридизации по Саузерну, поскольку изменяется длина рестриктных фрагментов. Эта разновидность полиморфизма ДНК получила название **полиморфизма по длине рестриктных фрагментов**.

Расположенный вблизи изучаемого гена или внутри него полиморфный сайт может служить маркёром аллельных вариантов этого гена, в том числе маркёром патологических мутаций.

Полиморфизм, обусловленный нуклеотидными заменами или делециями, как правило, диаллелен, а значит, его информационная ценность ограничена. Более информативными являются кластеры тандемных повторов, которые обусловливают полиморфизм по количеству копий (VNTR — variable number of tandem repeates), так называемый **полиморфизм мини- и микросателлитных последовательностей.**

Микросателлиты — короткие тандемные повторы, обычно дву-гексануклеотидные. Самым распространённым из них является СА-повтор. Показано, что кластеры СА-повторов встречаются в среднем 1 на 30 тыс. пар нуклеотидов. Они локализованы, как правило, в некодирующих районах ДНК. Блоки СА-повторов демонстрируют менделевское наследование в семьях и не обна-

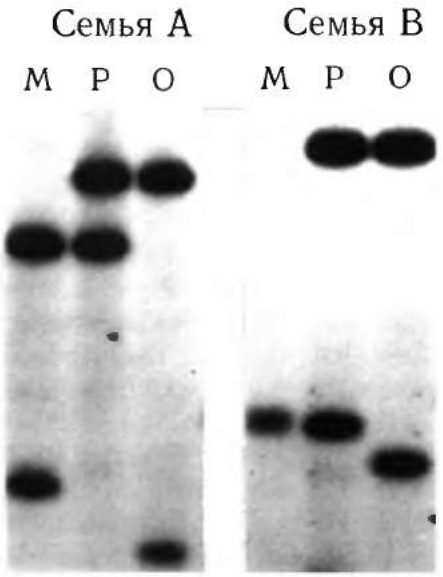


Рис. 8.15. Семейный анализ фрагментов ДНК с помощью блот-гибридизации по Саузерну. М — мать; Р — ребёнок; О — отец.

руживают новых мутаций (рис. 8.15). Немаловажным положительным фактором является относительная простота обнаружения таких повторов в геноме человека. Кроме СА-повторов, достаточно распространены GA-повторы и другие кластеры тандемных повторов (TTTA)n; (TCTA)n; (TTTC)n, также обнаруживающие вариабельность по числу повторов. Широкая распространённость в геноме (частота различных микросателлитов, взятых вместе, составляет 1 на 6 тыс. пар нуклеотидов), высокий уровень полиморфизма делают микро- и минисателлиты идеальными полиморфными маркёрами для картирования генов наследственных заболеваний и проведения косвенной ДНК-диагностики.

Полиморфные ДНК-маркёры и интегральная карта их расположения позволяют определить и проследить в поколениях хромосому, несущую патологический ген, а также подробнейшим образом охарактеризовать определённый хромосомный район, выявить субмикроскопические перестройки, определить наименьший район их перекрывания и локализовать ген-кандидат, ответственный за заболевание.

Основной недостаток косвенных методов диагностики — обязательное предварительное изучение генотипа (гаплотипа) хотя бы одного поражённого родственника. В случае отсутствия поражённых родственников, «доступных» для обследования, проведение диагностики (за редким исключением) становится невозможным (табл. 8.2).

Итак, даже из схематического описания нетрудно понять, что существует достаточно много молекулярно-генетических методов диагностики наследственных болезней. Эти методы оказались настолько универсальными, что нашли применение не только в медицинской генетике (табл. 8.3), но и в диагностике

Таблица 8.2. Сравнительные характеристики прямых и непрямых методов ДНК-диагностики

Прямые методы		Косвенные методы	
преимущества	**недостатки**	**преимущества**	**недостатки**
Возможны при сомнительном диагнозе	Требуют знания структуры гена	Не требуют знания гена и мутации в нём	Требуют абсолютной уверенности в клиническом диагнозе
Возможны при мультилокусном заболевании	Не всегда информативны	Информативны для большинства семей	Применимы только для монолокусных заболеваний
Возможна беспробандная диагностика			Обязателен семейный анализ

Таблица 8.3. Молекулярно-генетические технологии в диагностике наследственных болезней

Метод	Диагностируемые болезни (примеры)
Определение нуклеотидной последовательности (секвенирование) генов	Гемофилии, тромбофилии, гемоглобинопатии, митохондриальные болезни
Прямая детекция мутантных генов	Муковисцидоз, умственная отсталость с ломкой Х-хромосомой, фенилкетонурия, миопатия Дюшенна
Генетический анализ полиморфизма ДНК родителей и ребёнка (сцепление генов)	Около 300 наследственных болезней, включая упомянутые выше
Определение первичного продукта гена	Миопатия Дюшенна, болезни накопления (лизосомные, пероксисомные)

инфекционных заболеваний. Для каждого из представленных в табл. 8.3 методов имеется много вариантов. Одни и те же болезни можно диагностировать разными методами. Отсюда нетрудно заключить, что есть большие возможности для диагностики болезни даже в трудных случаях (невозможность обследования родителей, малое количество биологического материала, отсутствие сведений о гене и т.д.).

Автоматизация существующих и разработка принципиально новых подходов к изучению структуры нуклеиновых кислот наряду с ускоренными темпами изучения генома человека и клонирования генов, ответственных за развитие моногенной патологии, позволяют прогнозировать появление в недалеком будущем средств диагностики большинства известных наследственных болезней человека.

Ключевые слова и понятия

Лабораторная идентификация «ступеней» болезни
«Объекты» цитогенетических методов
Методические условия цитогенетических исследований
Высокоразрешающие цитогенетические методы
Асинхронность репликации ДНК
Флюоресцентная гибридизация (*FISH*-метод)
Специфические зонды ДНК
Интерфазная цитогенетика
Сравнительная геномная гибридизация
Спектроскопический анализ хромосом
Показания для цитогенетических исследований
Принципы биохимической диагностики наследственных болезней
Просеивающий подход
Массовые просеивающие программы
Селективные диагностические программы
Показания для биохимических исследований
Сущность молекулярно-генетической диагностики
Полимеразная цепная реакция
Блот-гибридизация по Саузерну
Прямая детекция мутаций (варианты)
Олигонуклеотидные зонды
Дагностика путём секвенирования гена
Косвенная ДНК-диагностика путём анализа полиморфизма по длине рестриктных фрагментов и тандемных повторов

Контрольно-обучающие вопросы

1. В основу современной классификации хромосом положены:
а) интенсивность окрашивания;
б) характер поперечной исчерченности при дифференциальной окраске;
в) размер и расположение центромеры;
г) длина плеч хромосом.

2. Массовый биохимический скрининг предполагает:
а) обследование детей из учреждений для слабовидящих;
б) исследование крови и мочи новорождённых на содержание гликозаминогликанов (мукополисахаридов);
в) обследование новорождённых с целью выявления определённых форм наследственной патологии в доклинической стадии;
г) обследование детей с судорожным синдромом, отставанием в психомоторном развитии, параплегией.

3. Для проведения цитогенетического анализа используются:
а) клетки костного мозга;
б) клетки печени;
в) лимфоциты периферической крови;
г) биоптат семенника.

4. Какие симптомы являются показанием для проведения биохимического исследования:
а) задержка психического развития в сочетании с признаками мочекислого диатеза;
б) лёгкая олигофрения, задержка полового созревания;
в) олигофрения в сочетании с общей диспластичностью;
г) мышечная гипертония, гипопигментация, задержка моторного и речевого развития.

5. Что такое молекулярный зонд:
а) комплементарный участок ДНК;
б) протяженный участок ДНК, комплементарный последовательности ДНК, содержащей мутантный ген;
в) синтетическая олигонуклеотидная меченая (радиоактивно или флюоресцентно) последовательность, комплементарная мутантному или нормальному гену.

6. Как называются хромосомы с концевым расположением центромеры:
а) метацентрики;
б) акроцентрики;
в) субметацентрики;
г) дицентрики.

7. Какие симптомы являются показанием для проведения специальных биохимических тестов:
а) умственная отсталость, врождённые пороки развития различных органов и систем;
б) привычное невынашивание беременности;
в) катаракта, гепатоспленомегалия, отставание в развитии;
г) расторможенность, нарушение поведения, имбецильность, необычный запах мочи.

8. Эухроматические участки хромосом содержат:
а) множественные повторы последовательностей ДНК;
б) гены;
в) нетранскрибируемые локусы;
г) регуляторные области.

9. При каких состояниях показана биохимическая диагностика:
а) сочетание задержки психомоторного развития с гипопигментацией и необычным запахом мочи;
б) гипогенитализм, гипогонадизм, бесплодие;
в) прогредиентное утрачивание приобретённых навыков.

10. Какой из методов молекулярной генетики применяется для диагностики болезней, для которых мутантный ген неизвестен и не локализован:
а) прямая детекция с использованием специфических молекулярных зондов;
б) семейный анализ распределения нормального полиморфизма длины рестрикционных фрагментов;
в) использование специфичной рестриктазы;
г) прямой сиквенс.

11. Какие типы наследственной патологии диагностируются с применением цитогенетических методов:
а) наследственные дефекты обмена веществ;
б) мультифакториальные болезни;
в) болезни, обусловленные изменением числа и структуры хромосом.

12. Показания для проведения биохимического исследования:
а) повторные случаи хромосомных перестроек в семье;

б) отставание в физическом развитии, гепатоспленомегалия, непереносимость пищевых продуктов;
в) множественные врождённые пороки развития;
г) повторные спонтанные аборты.

13. Какие методы окраски применяются для диагностики небольших структурных перестроек:
а) простой (рутинный);
б) дифференциальный;
в) флюоресцентный.

14. Какие заболевания подлежат массовому биохимическому скринингу:
а) нейрофиброматоз;
б) гемохроматоз;
в) мукополисахаридозы;
г) фенилкетонурия;
д) адреногенитальный синдром.

15. Эндонуклеазные рестриктазы:
а) ферменты, «разрезающие» ДНК в строго специфических местах;
б) ферменты, сшивающие разрывы молекулы ДНК;
в) ферменты, обеспечивающие соединения, осуществляющие репарацию ДНК.

16. При повторных спонтанных абортах (более 3) на ранних сроках беременности и в случаях мертворождений в анамнезе цитогенетический анализ назначается:
а) обоим супругам;
б) одной женщине;
в) родителям женщины;
г) плоду.

17. Какие состояния требуют проведения специальных биохимических исследований:
а) мышечная гипотония, рвота, отставание в психомоторном развитии, нарушение координации движений, тромбоцитопения;
б) хронические пневмонии, нарушение всасывания в кишечнике, гипотрофия;
в) шейный птеригиум, лимфатический отёк кистей и стоп, низкий рост;
г) снижение зрения, кифосколиоз, гепатоспленомегалия, умственная отсталость.

18. Какие методы разделения фрагментов ДНК наиболее часто используются в пренатальной диагностике:
а) центрифугирование в градиенте плотности солей цезия;
б) методы одномерного электрофореза.

19. Какие методы окраски применяются для диагностики геномных мутаций:
а) метод G-окраски;
б) метод С-окраски;
в) рутинная окраска;
г) метод с использованием флюоресцентных красителей.

20. Укажите одно из условий проведения массового биохимического скрининга новорождённых:
а) низкая частота гена болезни в популяции;
б) отсутствие методов патогенетического лечения;
в) наличие быстрого, точного, простого в выполнении и недорогого метода диагностики биохимического дефекта;
г) выраженный клинический полиморфизм болезни.

21. Чем обусловлено явление полиморфизма по длине рестрикционных фрагментов:
а) химической и функциональной гетерогенностью ДНК;
б) наследуемыми, фенотипически не проявляющимися различиями в последовательности групп оснований в геноме;
в) существованием различных уровней конформационной организации ДНК.

22. Гетерохроматические участки хромосом содержат:
а) множественные повторы последовательностей ДНК;
б) гены;
в) нетранскрибируемые локусы;
г) регуляторные области.

23. Какие заболевания подлежат массовому биохимическому скринингу:
а) врождённый гипотиреоз;
б) маннозидоз;
в) синдром Марфана;
г) множественная эндокринная неоплазия;
д) фенилкетонурия.

24. Амплификация генов:
а) идентификация последовательности оснований ДНК;
б) многократное повторение какого-либо участка ДНК;
в) выделение фрагмента ДНК, содержащего изучаемый ген.

25. Цитогенетический метод является решающим для диагностики:
а) моногенной патологии с известным первичным биохимическим дефектом;
б) синдромов с множественными врождёнными пороками развития;
в) хромосомной патологии;
г) мультифакториальных болезней.

26. Какие симптомы являются показаниями для проведения специальных биохимических исследований:
а) комплексы врождённых пороков развития и микроаномалий развития на фоне пре- и постнатальной задержки физического развития;
б) рвота, дегидратация, нарушение дыхания, асцит у ребёнка 1-го года жизни при исключении пороков развития ЖКТ;
в) прогредиентное течение умственной отсталости и неврологической симптоматики после периода нормального развития различной длительности.

27. Какой из методов молекулярной генетики применяется для диагностики болезней, обусловленных мутантным геном известной последовательности:
а) использование специфичной рестриктазы;
б) прямая детекция с использованием специфичных молекулярных зондов;
в) семейный анализ распределения нормального полиморфизма длины рестрикционных фрагментов.

28. Для проведения цитогенетического анализа используются:
а) мышечные клетки;
б) эритроциты;
в) биоптат хориона;
г) эмбриональная ткань.

29. Симптомы, свидетельствующие о необходимости проведения биохимических исследований:
а) микроцефалия, умственная отсталость, лицевые дизморфии, пороки развития почек и сердца;
б) судороги, повышенная возбудимость, отставание в психомоторном развитии;
в) повышенная фоточувствительность кожи, тетраплегия, полиневриты, изменение цвета мочи;
г) низкий рост, пороки развития сердца и ЖКТ, брахидактилия, эпикант, мышечная гипотония.

30. Секвенирование ДНК:
а) идентификация последовательности оснований ДНК;
б) многократное повторение какого-либо участка ДНК;
в) выделение фрагмента ДНК, содержащего изучаемый ген.

31. К современным цитогенетическим методикам относятся:
а) исследование полового хроматина;
б) интерфазный анализ хромосом;
в) молекулярно-цитогенетический метод;
г) метод рутинной окраски.

32. Укажите характеристики болезней, подлежащих массовому биохимическому скринингу:
а) тяжёлое течение, летальность в раннем возрасте независимо от проводимого лечения;
б) высокая частота гена болезни в популяции;
в) курабельность при назначении специфической патогенетической терапии.

33. Для получения образцов ДНК можно использовать:
а) кровь;
б) сыворотку;
в) ворсины хориона;
г) амниотическую жидкость;
д) клетки амниотической жидкости;
е) биоптаты кожи, мышц, печени.

34. Микрохромосомные перестройки (микроделеции, микродупликации, транслокации небольших участков хромосом) выявляются с помощью:
а) прометафазного анализа хромосом;
б) метода С-окрашивания;
в) анализа полового хроматина;
г) молекулярно-цитогенетических методов.

35. Что необходимо для проведения блот-гибридизации по Саузерну:
а) нитроцеллюлозный или нейлоновый фильтр;
б) ДНК пациента;
в) последовательность ДНК используемого зонда;
г) специфическая рестриктаза;
д) ДНК-зонд.

36. Выберите верные утверждения относительно аллельспецифической гибридизации с олигонуклеотидными зондами:
а) необходимо знание мутации, обусловливающей данное заболевание;
б) перед началом ДНК-диагностики необходимо знание последовательности всего гена, включая фланкирующие регуляторные последовательности;
в) может использоваться для диагностики серповидно-клеточной анемии;
г) для диагностики достаточно ДНК нескольких членов семьи;
д) этот диагностический метод применим для небольшого числа генных болезней.

ГЛАВА 9

ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

ОБЩИЕ ВОПРОСЫ

Эмпирические попытки лечить больных с наследственной патологией, предпринимаемые в течение 200 лет, вплоть до 30-х годов XX века, не дали положительных результатов. Диагноз наследственной болезни оставался приговором больному и его семье, такие семьи считались вырождающимися. Эта позиция в медицине в первые десятилетия XX века опиралась, по-видимому, на генетическую концепцию об очень строгой детерминации менделирующих наследственных признаков. В связи с этим в начале XX века возникло направление, названное **негативной евгеникой**, концепция которой состояла в том, что необходимо насильственно ограничить деторождение у лиц с наследственной патологией. К счастью, практическая реализация негативной евгеники была недолгой из-за общественного давления.

Переломным периодом в отношении лечения наследственных болезней можно считать 20—30-е годы. Так, в середине 20-х годов в экспериментах на дрозофиле были получены факты, показывающие разную степень проявления действия генов в зависимости от влияния генотипической или внешней среды. На основе этих фактов были сформированы понятия о пенетрантности, экспрессивности и специфичности действия генов, поэтому стала возможной логическая экстраполяция: если среда влияет на экспрессивность генов, то, следовательно, можно уменьшить или исключить патологическое действие генов при наследственных болезнях. На основе этих положений выдающийся русский биолог Н.К. Кольцов предложил и обосновал новое направление в медицинской генетике — **евфенику** — «учение о хорошем проявлении наследственных задатков». По его мнению, евфеника должна изучать все условия среды, стимули-

рующие проявления положительных наследственных и непроявления отрицательных (наследственные болезни) свойств.

Впервые в мире невропатолог и генетик С.Н. Давиденков, основываясь на собственном клиническом опыте и достижениях экспериментальной генетики, в начале 30-х годов указал на ошибочность мнения о неизлечимости наследственных болезней и вырождении семей с такими болезнями. Он, как и Н.К. Кольцов, исходил из признания роли факторов внешней и внутренней среды в проявлении наследственных болезней. С.Н. Давиденков настаивал на принципиальных возможностях вмешательства в функционирование патологических аллелей и сам много сделал для разработки методов лечения наследственных болезней нервной системы. Такая исходная позиция позволяла разрабатывать различные подходы и методы лечения лиц с наследственными болезнями на основе достижений генетики, теоретической и клинической медицины. Однако отсутствие сведений о патогенетических механизмах развития наследственных болезней в тот период ограничивало возможности разработки методов и все подобные попытки, несмотря на правильные теоретические установки, оставались длительное время эмпирическими.

В настоящее время благодаря успехам генетики в целом (всех её разделов) и существенному прогрессу теоретической и клинической медицины можно твёрдо утверждать, что уже многие наследственные болезни успешно лечатся. Именно такая установка должна быть у врача.

Общие подходы к лечению наследственных болезней сходны с подходами к лечению болезней любой другой этиологии. При лечении наследственных болезней полностью сохраняется принцип индивидуализированного лечения — ведь врач и при наследственной патологии лечит не просто болезнь, а болезнь у конкретного человека. Возможно даже, что при наследственной патологии принцип индивидуализированного лечения должен соблюдаться ещё строже, потому что гетерогенность наследственных болезней далеко не расшифрована, а следовательно, с одной и той же клинической картиной могут протекать разные наследственные болезни с различным патогенезом. В зависимости от условий пре- и постнатального онтогенеза, а также от генотипа фенотипические проявления мутаций у конкретного индивида могут модифицироваться в ту или другую сторону. Следовательно, необходима разная коррекция наследственной болезни у разных лиц.

Как и при лечении других хорошо изученных болезней (например, инфекционных), можно выделить три подхода к лечению наследственных болезней и болезней с наследственной предрасположенностью: симптоматическое, патогенетическое, этиологическое. Применительно к наследственным болезням в отдельную группу можно выделить хирургические методы, поскольку иногда они выполняют функции симптоматической терапии, иногда патогенетической, иногда и той и другой вместе.

При симптоматическом и патогенетическом подходах используются все виды современного лечения (лекарственное, диетическое, рентгенорадиологическое, физиотерапевтическое, климатическое и т.д.). Генетический диагноз, клинические данные о состоянии больного и вся динамика болезни определяют тактику врача на протяжении всего периода лечения со строгим соблюдением гиппократовского принципа «не навреди». При лечении наследственных бо-

лезней надо быть особенно внимательным в соблюдении этических и деонтологических принципов в отношении пациента и членов его семьи, ведь часто речь идёт о хронически больных с детского возраста. Изложим общие принципы лечения наследственной патологии и разработки новых методов.

СИМПТОМАТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Хотя неспецифическое лечение не является главным, оно фактически всегда используется врачом, в том числе при лечении пациентов с наследственными болезнями. 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, зависящий от формы наследственных болезней. Одним из древних примеров симптоматической терапии, сохранившейся до наших дней, является применение колхицина при острых приступах подагрического артрита. Этот метод открыт греками античного периода. Другими примерами симптоматического лечения могут быть применение анальгетиков при наследственных формах мигрени, специфических транквилизаторов при психических проявлениях наследственных болезней, противосудорожных препаратов при судорожных симптомах и т.д. Успехи этого раздела терапии связаны с прогрессом фармакологии, обеспечивающим всё более широкий выбор лекарств. Вместе с тем расшифровка патогенеза каждой болезни позволяет понять причину возникновения симптома, а на этой основе становится возможной более тонкая лекарственная коррекция симптомов в тех случаях, когда первичная патогенетическая терапия ещё невозможна. В качестве примера можно привести **общую схему** многокомпонентного симптоматического лечения муковисцидоза. Первичное звено патогенеза (нарушение транспорта ионов Na^+ и Cl^-) скорригировать при этом заболевании ещё не удаётся.

1. В связи с тем что у больных выделяется много хлорида натрия с потом, для детей с муковисцидозом в жарком сухом климате рекомендуется дополнительное введение поваренной соли в пищу. В противном случае иногда может наступить коллапс с тепловым ударом.

2. Недостаточность функции поджелудочной железы у больных (рано или поздно это наступает) восполняется капсулированными препаратами сухих экстрактов поджелудочной железы животных или ферментов (панкреатин, панзинорм, фестал) и желчегонных средств. При выявлении клинических признаков нарушения функции печени проводится курс соответствующей терапии (эссенциале, метионин, холин и др.).

3. Наиболее серьёзными и трудными для лечения являются нарушения в бронхолёгочной системе. Закупорка просветов малых бронхов густой слизью обусловливает развитие инфекции в лёгочной ткани. На закупорку бронхов и инфекцию и направлена симптоматическая (почти патогенетическая) терапия. Для уменьшения обструкции применяют бронхоспазмолитические и отхаркивающие смеси (изопреналин, эуфиллин, атропин, эфедрин и др.), пре-

параты муколитического действия (в основном тиолы — мукосольвин, местабон). Способ введения препарата (ингаляционный, пероральный, внутримышечный) зависит от выраженности клинической картины. Применяют лекарства, уменьшающие внутриклеточную продукцию слизи, например мукодин (карбоксиметилцистеин).

4. Лечение воспалительных осложнений в лёгких при муковисцидозе представляет трудную задачу, поскольку эти осложнения обусловлены несколькими видами бактерий, а иногда и грибов. С этой целью проводится интенсивная, микробиологически контролируемая антибиотикотерапия (уреидоденициллин, цефалоспорины третьего поколения и др.), а также лечение фторхинолонами для борьбы с синегнойной инфекцией. Выбор антибиотиков осуществляется в зависимости от чувствительности высеваемой флоры к конкретному препарату. Наибольший эффект проявляется при сочетанном введении антибиотиков ингаляционным и парентеральным путём.

Как видно на примере лекарственного лечения муковисцидоза, многосимптомные проявления болезни требуют от врача применения сложных фармакокинетически совместимых лекарств.

Симптоматическое лечение — не только лекарственное. Многие виды физических методов лечения (климатотерапия, бальнеолечение, разные виды электротерапии, теплолечение) применяются при наследственных болезнях нервной системы, наследственных болезнях обмена веществ, заболеваниях скелета. Больные после таких курсов лечения чувствуют себя намного лучше, продолжительность их жизни увеличивается.

Практически нет таких наследственных болезней, при которых не было бы показано физиотерапевтическое лечение. Например, лекарственное лечение муковисцидоза постоянно «подкрепляется» многообразными физиотерапевтическими процедурами (ингаляция, массаж и др.).

К симптоматическому можно отнести рентгенорадиологическое лечение при наследственно обусловленных опухолях до и после хирургического вмешательства.

Возможности симптоматического лечения при многих болезнях ещё далеко не исчерпаны, особенно лекарственной и диетической терапии.

Следует подчеркнуть, что симптоматическое лечение будет использоваться в большом объёме и в будущем наряду с самым совершенным патогенетическим или даже этиотропным лечением наследственных болезней.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Лечение любых болезней по принципу вмешательства в патогенез всегда эффективнее, чем симптоматическое лечение. При наследственных болезнях патогенетические методы наиболее обоснованы, хотя они и не противопоставляются симптоматическому лечению. Известно, что по мере изучения патогенеза каждой болезни появляются различные возможности вмешательства в процесс развития болезни, в её течение или процесс выздоровления. Согласно этому принципу развивалась клиническая медицина на основе теоретических представлений о патологических процессах. Таким же путём идёт клиническая генетика в разработке методов лечения.

Для патогенетического лечения наследственных болезней в последние годы применяются принципиально новые подходы, основанные на достижениях молекулярной и биохимической генетики. При описании генных болезней (*см.* главу 4) приводились примеры расшифрованных нарушенных звеньев обмена, всех биохимических механизмов, по которым развивается наследственно обусловленный патологический процесс, от аномального генного продукта до клинической картины болезни. Естественно, что на этой основе можно целенаправленно вмешиваться в патогенез болезни, а такое лечение фактически равнозначно этиотропному, потому что, хотя и не устраняется первопричина, т.е. мутантный ген, цепь патологического процесса прерывается и патологический фенотип (болезнь) не развивается, т.е. происходит нормокопирование.

Патогенетическое лечение должно во многом расширяться по мере прогресса генетики развития. Пока её вклад в разработку методов лечения наследственной патологии незначителен, хотя прогресс в последние годы не

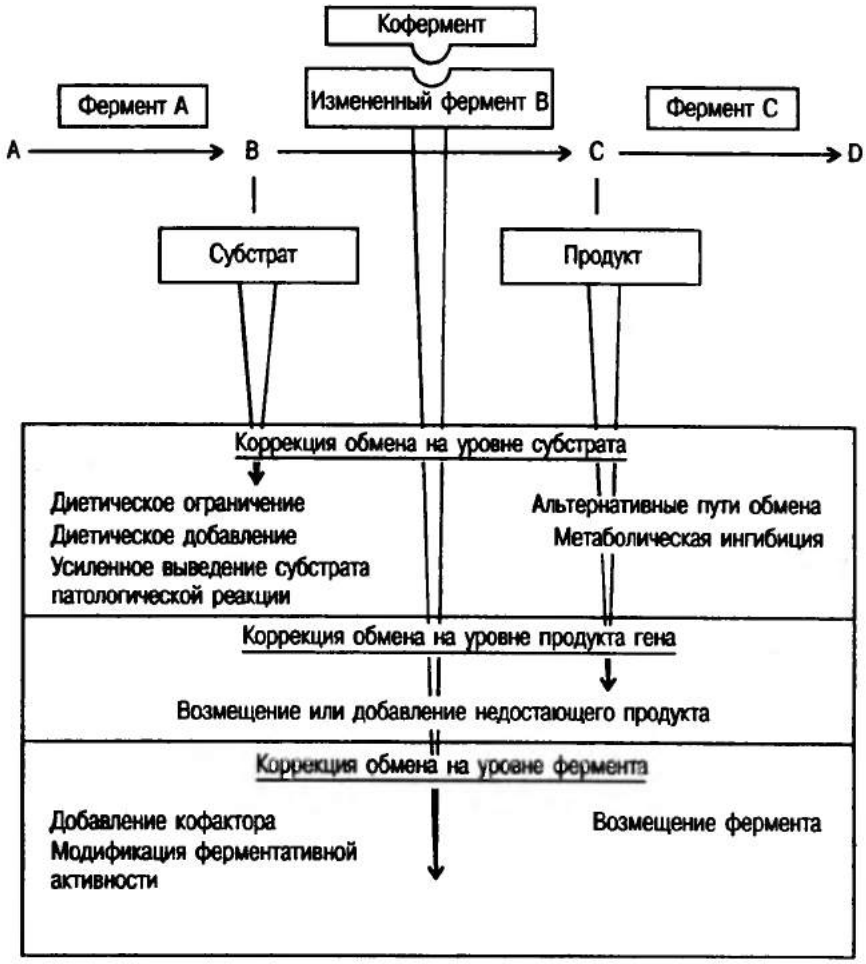


Схема 9.1. Возможные подходы к лечению наследственных болезней.

вызывает сомнений. В настоящее время лечение основано на коррекции отдельных нарушенных звеньев, но более эффективно было бы вмешиваться в патологический процесс на уровне системных реакций.

При патогенетических подходах к лечению наследственных болезней исходят из того, что у больных либо образуется аномальный белок (фермент), либо нормального белка вырабатывается недостаточно (до полного отсутствия). За этими событиями следуют изменения цепи превращения субстрата или его продукта. Знание этих принципов и конкретных путей реализации действия гена помогает правильно разрабатывать схемы лечения и даже терапевтическую стратегию. Это особенно чётко можно проследить на примере наследственных болезней обмена веществ.

В обобщенном (может быть, немного упрощенном) виде возможные подходы к лечению наследственных болезней обмена веществ представлены на схеме 9.1. Как видно, для различных болезней могут быть выбраны разные пути коррекции. Для одной и той же болезни можно использовать вмешательства в разных звеньях и на различных этапах развития патологического процесса.

В целом патогенетические подходы к лечению наследственных болезней систематизированно в зависимости от уровня биохимического дефекта можно представить следующим образом. Суть любых подходов к лечению схематично сводится к возмещению или выведению чего-то. Если ген не работает, то необходимо возместить его продукт; если ген производит не то, что нужно, и образуются токсичные продукты, то необходимо удаление таких продуктов и возмещение основной функции; если ген производит много продукта, то избыток последнего удаляют.

Коррекция обмена на уровне субстрата

Такое вмешательство — одна из наиболее частых форм лечения наследственных болезней. Коррекции можно достичь разными путями, примеры которых приведены ниже. Субстратом в данном случае (*см.* схему 9.1) называется тот компонент пищи, который подвергается метаболизму с помощью генетически детерминируемого фермента (например, фенилаланин, галактоза), а при наследственной болезни он является «предметом» патологической реакции.

Ограничение определённых веществ в пище

Ограничение определённых веществ в пище (диетическое ограничение) было первой успешной мерой в лечении наследственных болезней обмена, при которых отсутствуют соответствующие ферменты для нормального превращения субстратов в продуктах питания. Накопление некоторых токсичных соединений или продуктов их обмена приводит к постепенному развитию болезни. При фенилкетонурии назначают диету с низким содержанием фенилаланина. Тем самым, несмотря на отсутствие фенилаланингидроксилазы печени, прерывается патогенетическое звено в развитии болезни. Ребёнок, находившийся в течение нескольких лет на искусственной диете, уже не будет страдать тяжёлой формой болезни. Спустя несколько лет чувствительность нервной систе-

мы к фенилаланину и продуктам его превращения резко снижается и диетическое ограничение может быть уменьшено. Ограничение диеты не обязательно требует составления специального пищевого рациона. Например, новый метод диетического ограничения поступления фенилаланина при фенилкетонурии основан на приёме внутрь желатиновых капсул, содержащих растительный фермент, который освобождает пищевые продукты от фенилаланина. При таком лечении концентрация фенилаланина в крови уменьшается на 25%. Этот метод особенно целесообразно применять для более взрослых пациентов с фенилкетонурией и беременных, не нуждающихся в строгом соблюдении диеты.

Диетическое ограничение уже применяется при лечении многих наследственных болезней обмена углеводов и аминокислот (галактоземия, наследственная непереносимость фруктозы и лактозы, аргининемия, цитруллинемия, цистинурия, гистидинемия, метилмалоновая ацидемия, тирозинемия, пропионовая ацидемия) и других болезней с известным первичным дефектом. В таких случаях применяются диеты, специфические при каждом заболевании.

Ограничением определённых веществ в диете можно также лечить болезни, для которых ещё не расшифрован дефект первичного продукта гена. Эмпирически установлено, например, что при целиакии (*см.* главу 8) фактором, провоцирующим постоянные диспепсические явления, служит глютен. Для лечения этой болезни достаточно исключить продукты, содержащие клейковину.

Необходимо подчеркнуть, что, хотя селективное ограничение определённых веществ в пище является наиболее широко используемым приёмом для повышения эффективности лечения ряда наследственных болезней обмена веществ, существует ещё много нерешенных вопросов. Например, несмотря на 35-летний опыт лечения фенилкетонурии, ещё не полностью определены оптимальная степень такого ограничения, продолжительность лечебного курса для детей, необходимость ограничения при менее тяжёлых формах ферментативной недостаточности, принципы индивидуализации диеты. Диетическое ограничение должно проводиться под строгим биохимическим контролем обмена веществ.

Диетическое добавление

Диетическое добавление применяется реже, чем ограничение, но это также эффективный метод патогенетического лечения. Данный метод вошёл в практику лечения двух болезней обмена.

При синдроме Хартнапа в результате дефекта транспортной функции клеток слизистой оболочки кишечника возникает мальабсорбция триптофана. Биохимическим следствием этого являются отсутствие триптофана в крови, гипераминоацидоз, эндогенный дефицит никотиновой кислоты. У пациентов наблюдаются дерматологические, неврологические и психические проявления пеллагры. Симптомы болезни уменьшаются или даже исчезают при кормлении ребёнка продуктами с высоким содержанием белка (4 г/кг в день) и добавлением никотинамида или никотиновой кислоты (по 40–200 мг 4 раза в день).

Особенно убедительный аргумент в пользу лечения наследственных болезней с помощью диетического добавления даёт лечение гликогеноза III степени (амило-1,6-глюкозидазная недостаточность). Данное заболевание сопровождается гепатоспленомегалией, гипогликемией натощак, прогрессирующей миопатией, мышечной атрофией, кардиомиопатией, что обусловлено нарушением аланиноглюкозного цикла (низкая концентрация аланина), а это приводит к распаду аминокислот в мышцах при глюконеогенезе. У большинства больных детей наступает улучшение, если в диете белки обеспечивают 20–25% энергетической ценности, а углеводы — не более 40–50%.

Усиленное выведение субстрата

Усиленное выведение субстрата патологической реакции может осуществляться разными путями (лекарственным, инструментальным), которые должны вести к снижению концентрации токсичного субстрата. Полного освобождения от патологических продуктов обмена добиться трудно. Примером усиленного выведения субстрата является влияние хелатов при гепатолентикулярной дегенерации. Например, D-пеницилламин связывает, мобилизует и ускоряет выведение внутриклеточно накопленных ионов меди. Если это средство неэффективно, то применяют тритилена тетраминдигидрохлорид.

При гемоглобинопатиях необходимо усиленное выведение железа, чтобы не развивался гемосидероз паренхиматозных органов. Применяемый для этих целей десферал (десфероксамин) эффективно накапливает ферритины и освобождает организм от излишнего железа.

Не только прямые метаболические пути используются для выведения субстрата, можно эффективно применять и непрямые. Например, нормальный уровень мочевой кислоты в крови можно обеспечить при помощи выведения остаточного азота в форме не только мочевины, но и других её метаболитов. Такой приём применяется для лечения наследственных болезней, обусловленных многими энзимопатиями цикла мочевины. Подобные примеры известны и для других форм наследственных болезней обмена веществ.

Выше были приведены примеры усиленной элиминации субстратов с помощью лекарств. Этих же целей можно добиться с помощью физико-химических подходов для освобождения от накопленного циркулирующего в крови субстрата (плазмаферез и гемосорбция).

С помощью плазмафереза удаляется большой объём плазмы, содержащей токсичное вещество. Плазмаферез может применяться для освобождения крови от излишка липидов, жирных кислот, фитановой кислоты. Этот метод эффективно используется при лечении болезни Рефсума. Сделаны первые успешные попытки лечения плазмаферезом двух лизосомных болезней накопления — болезней Фабри и Гоше.

Гемосорбция помогает селективно удалять вещества или классы веществ путём их связывания с родственными лигандами. Этот метод уже применяется для лечения семейной гиперхолестеринемии. В качестве лиганда для экстракорпорального связывания ЛПНП используют гепарин-агарозу. Правда, эффект кратковременный. Уровень холестерина возвращается к исходному через 3–7 дней после лечения.

Таблица 9.1. Альтернативные пути обмена субстрата при лечении наследственных болезней

Болезнь	Используемое соединение	Механизм
Группа нарушений цикла мочевины	Бензоат натрия	Выведение азота путём образования гиппуровой кислоты
	Фенилацетат натрия	Выведение образуемого фенилацетилглютамина
Аргининсукциниловая ацидурия, цитруллинемия	Аргинин	Дополнительный орнитин; полуцикл
Органические ацидемии	Карнитин	Образование и выведение эфиров карнитина
Некетоновая гиперглицинемия	Бензоат натрия	Выведение глицина как гиппуровой кислоты
Изовалериановая ацидемия	Глицин	Выведение образующегося изовалерианглицина
Гиперхолестеринемия III типа	Холестирамин	Выведение холестерина через жёлчные кислоты
Гиперурикемия Подагра	Пробенецид	Повышенное выделение мочевой кислоты с мочой
Цистинурия	Пеницилламин	Выведение образующихся дисульфидов

Альтернативные пути обмена

Альтернативные пути обмена при лечении наследственных болезней приведены в табл. 9.1.

Указанный способ лечения во многом сходен с методами усиленного выведения субстрата. Разница заключается только в способах достижения цели: в одном случае усиленно выводится непосредственно субстрат, а в другом субстрат сначала превращается в какое-то соединение, а затем это соединение выводится.

Метаболическая ингибиция

Метаболическая ингибиция используется в тех случаях, когда надо затормозить синтез накапливаемого при наследственной болезни субстрата или его предшественника. В качестве ингибиторов применяют разные физиологически активные соединения. Например, при синдроме Леша–Нихена и подагре используют аллопуринол, который ингибирует ксантиноксидазу, благодаря чему уменьшается концентрация мочевой кислоты в крови. Клофибрат ингибирует синтез глицеридов и поэтому эффективно снижает концентрацию липидов у пациентов с гиперхолестеринемией (тип III). Стрихнин конкурирует в связывании глицина с рецепторами в ЦНС, что улучшает дыхательную и моторную функции, угнетение которых вызвано высоким содержанием глицина в спинномозговой жидкости при тяжёлой некетоновой гиперглицинемии.

Коррекция обмена на уровне продукта гена

Этот подход применяется уже давно, поскольку во многих случаях в клинической медицине была установлена патогенетически ключевая роль отсутствия некоторых веществ в происхождении болезней (инсулин, гормоны роста, антигемофильный глобулин и др.).

Возмещение продукта (или добавление) с целью коррекции обмена применяется при таких нарушениях, патогенез которых обусловлен аномальным ферментом, не обеспечивающим выработку продукта, или другим биологически активным соединением.

Примеров эффективных подходов к «исправлению» наследственных нарушений обмена путём возмещения продукта уже много: введение необходимых стероидов при врождённой гиперплазии надпочечников, тироксина при гипотиреоидизме, гормона роста при гипофизарной карликовости, уридина при оротовой ацидурии. К сожалению, пока ещё нет примеров возмещения внутриклеточных белков, хотя попытки в этом направлении предпринимались (например, при лечении лизосомных болезней).

Подобные примеры известны не только для нарушений обмена, но и для других наследственных болезней. Так, введение антигемофильного глобулина предупреждает кровоточивость при гемофилии, γ-глобулин помогает при агаммаглобулинемии, инсулин — при диабете.

При энтеропатическом акродерматите, при котором развивается недостаточность цинка из-за дефекта цинксвязывающего фактора в кишечнике, одинаково улучшают состояние больных и введение грудного молока, содержащего цинксвязывающий фактор, и приём цинка внутрь. Как только концентрация цинка в крови достигает нормального уровня, сразу отмечается улучшение состояния больных.

Для лечения по принципу возмещения продукта надо знать тонкие механизмы патогенеза и вмешиваться в эти механизмы (возмещать продукт) осторожно. Так, предварительные попытки лечения болезни Менкеса путём возмещения меди не привели к успеху, хотя концентрация меди и церулоплазмина в крови больных была повышена до нормального уровня. Оказалось, что дефект при данной болезни обусловлен нарушением регуляции синтеза медьсвязывающего белка, обеспечивающего внутриклеточное содержание меди. По этой причине препараты меди не улучшали состояния больных.

Необходимость знания тонких механизмов обмена для лечения можно продемонстрировать на примере сцепленной с Х-хромосомой гипофосфатемии. При этом заболевании первичный почечный дефект всасывания фосфата ведёт к нарушению (снижению) минерализации костей (рахит) и гипокальциемии. Приём внутрь фосфата и 1,25-дигидроксихолекальциферола улучшает минерализацию костей и уменьшает гипокальциемию, но не изменяет первичного дефекта почечной «утечки» фосфата. В связи с этим имеется большая опасность возникновения гиперкальциемии, поэтому в процессе лечения надо контролировать содержание кальция в крови.

В целом можно ожидать дальнейших сдвигов в патогенетическом лечении путём возмещения продуктов (белков, гормонов) в связи с успехами физико-химической биологии, генной инженерии и биотехнологии: уже получают специфические белки и гормоны человека, необходимые для восполнения нарушенного звена обмена при лечении наследственных болезней (инсулин, соматотропин, интерферон и др.).

Хорошо известны успехи в получении и разведении **трансгенных лабораторных животных**. Хотя технически создание трансгенных сельскохозяйственных животных много труднее, чем лабораторных, задача эта решаемая. Такой под-

ход оправдан, потому что от крупных животных можно получить большое количество необходимого белка. Трансгенных животных, чьи клетки производят нужные белки, можно называть биореакторами. От них можно получать потомство, т.е. процесс воспроизводится из поколения в поколение.

Создание трансгенных животных начинается со «сшивки» двух генов, каждый из которых клонирован отдельно. Один ген кодирует нужный белок, другой взят из железы или другого органа, который будет производить этот белок. Например, если белок продуцируется с молоком, то специфическими органными генами будут гены из молочной железы.

Гибридная ДНК инъецируется в оплодотворенную яйцеклетку или в эмбрион. Примерно в 5–10% случаев ДНК встраивается в геном. Все яйцеклетки подсаживают в самок, а родившихся животных проверяют на присутствие гибридного гена. От «животного-основателя» получают потомство и создают стадо.

Одним из примеров живых биореакторов является свинья, продуцирующая Hb человека (рис. 9.1). «Сконструирована» она в 1991 г. Около 15% эритроцитов свиньи содержат человеческий гемоглобин. Его можно отделять от свиного с помощью препаративных методов. Такой Hb не содержит вирусов человека. Однако в отдельных случаях не исключаются аллергические реакции.

Другим трансгенным животным явилась корова, которая с молоком производит человеческий лактоферрин. В результате подсадки трансгенной яйцеклетки родился бык (рис. 9.2), от которого получе-



Рис. 9.1. Трансгенная свинья, которая продуцирует гемоглобин человека.



Рис. 9.2. Трансгенный бык с геном человеческого лактоферрина. От него получены телята с таким же геном.



Рис. 9.3. Трансгенная коза, в молоке которой содержится плазминогенный активатор (тромболитический фермент).

но много трансгенных тёлок, в последующем производящих и выделяющих лактоферрин с молоком.

Получены и другие трансгенные животные. Коза выделяет с молоком активатор плазминогена, который растворяет тромбы (рис. 9.3); трансгенные кролики — фермент α-глюкозидазу для лечения болезни *Помпе*; трансгенные куры несут яйца с человеческими антителами.

Коррекция обмена на уровне ферментов

Многоступенчатое превращение субстрата в процессе обмена осуществляется с помощью соответствующего фермента. Большая группа наследственных болезней обусловлена мутациями в генах, детерминирующих синтез ферментов (энзимопатии). Вмешательство в развитие болезни (коррекция) на уровне фермента является примером патогенетического лечения первичных этапов, т.е. приближающегося к этиологическому лечению. Этот вид лечения применяется для коррекции наследственных болезней обмена веществ, при которых известен функционально аномальный фермент. Для такого лечения можно вводить кофактор или индуцировать (угнетать) синтез фермента с помощью лекарств, или возмещать недостаток фермента.

Введение кофактора используется при многих наследственных болезнях. Как известно, некоторые врождённые аномалии обмена связаны с нарушением синтеза или транспортировки специфических кофакторов, что изменяет нормальную каталитическую активность фермента. В этих случаях добавление соответствующего кофактора повышает активность фермента и в значительной мере исправляет метаболический дефект. Показано, что при витаминзависимых состояниях повышение остаточной активности мутантных ферментных комплексов обеспечивает не только биохимическое, но и клиническое улучшение состояния. Известны многочисленные примеры лечения наследственных болезней путём добавления кофакторов, классификация которых (далеко не исчерпывающая) представлена в табл. 9.2.

Таблица 9.2. Классификация нарушений обмена, при лечении которых добавляют кофактор

Дефект	Витамин или кофактор	Болезнь
Нарушенный транспорт	Кобаламин	Метималоновая ацидемия, гомоцистинурия
Нарушенный процессинг	Кобаламин	Метималоновая ацидемия, гомоцистинурия
	Биотин	Множественная карбоксилазная недостаточность
Нарушенное связывание	Кобаламин	Метималоновая ацидемия
	Пиридоксин	Гомоцистинурия
	Тиамин	Лейциноз
Нарушенный синтез	Биоптерин	Гиперфенилаланинемия
Дефект замещения	Менадион/аскорбат	Дефекты дыхательных цепей
Нарушенный транспорт/реабсорбция	Витамин D (большие дозы)	Группа гипофосфатемий/витамин D-резистентный рахит
Неопределяемый	Рибофлавин	Недостаточность множественной CoA-дегидрогеназы

Из табл. 9.2 видно, что при лечении наследственных болезней один и тот же кофактор может выполнять разные функции. Необходимо заметить, что, по-видимому, будет перспективным использование введения кофактора для внутриутробного лечения плода (как в случае В-зависимой метилмалоновой ацидемии).

Модификация ферментативной активности

Модификация ферментативной активности — уже сложившийся подход для лечения наследственных болезней обмена. Стратегия такого лечения отражена в табл. 9.3, в которой приведены отдельные примеры.

Индукцию синтеза фермента можно использовать для повышения остаточной ферментативной активности путём введения лекарств. Например, фенобарбитал и родственные ему препараты стимулируют функцию эндоплазматического ретикулума и синтез специфических для него ферментов. В связи с этим фенобарбитал применяют для лечения синдромов Жильбера и Криглера–Найяра. При этом снижается уровень билирубина в плазме крови. Такой подход имеет определённое значение при тех болезнях, которые обусловлены недостаточной продукцией ферментов, вырабатываемых в эндоплазматическом ретикулуме.

Индукция синтеза ферментов с помощью даназола (дериват этинилтестостерона) применена для лечения недостаточности α_1-антитрипсина и ангионевротического отёка. При недостаточности α_1-антитрипсина применение даназола в течение 30 дней существенно повышает уровень этого белка в сыворотке. Таким образом, данный метод можно использовать для предупреждения лёгочных осложнений.

Ангионевротический отёк характеризуется 50% снижением количества функционально активного сывороточного ингибитора эстеразы С. Применение

Таблица 9.3. Лечение наследственных болезней путём модификации ферментативной активности

Тип модификации (болезнь)	**Фермент**	**Модификатор**
Подавление		
Гиперурикемия	Ксантиноксидаза	Аллопуринол
Подагра		
Синдром Леша–Нихена		
Гиперлипопротеидемия III типа	Ферменты синтеза липидов	Клофибрат Мевинолин
Гиперлипопротеидемия II типа	HMG-CoA-редуктаза	
Повышение индукции		
Синдромы Криглера–Найяра и Жильбера	Глюкуронилгрансфераза	Фенобарбитал
Ангионевротический отёк	Ингибитор эстеразы С	Даназол
Недостаточность ингибитора протеаз	Ингибитор протеаз	Даназол
Подавление обратной связи		
Порфирия	Аминолевулинатсинтетаза	Гематин
Врождённая гиперплазия надпочечников	Ферменты синтеза АКТГ	Кортизон

андрогенов повышает в 3—5 раз уровень ингибитора эстеразы. Профилактический приём даназола внутрь снижает или предупреждает острые приступы ангионевротического отёка с минимальной вирилизацией и токсичностью для печени.

Подавление синтеза фермента используют для лечения острых порфирий, биохимическая основа которых заключается в повышенной выработке аминолевулинатсинтетазы. Гематин подавляет синтез этого фермента и быстро снимает острые приступы порфирии.

Возмещение фермента

Успехи современной энзимологии позволяют выделить этот раздел в патогенетическом лечении наследственных болезней в самостоятельный. Речь в этом случае идёт о вмешательстве на уровне первичного белкового продукта гена, поскольку замена гена ещё невозможна. Современные методы позволяют получить такое количество активного фермента для экспериментальных и клинических целей, которое необходимо для его восполнения при определённых наследственных болезнях. Выше уже разбирались случаи возмещающей терапии — гормоны при эндокринопатиях, антигемофильный глобулин при гемофилии, γ-глобулин при агаммаглобулинемии. По такому же принципу точного соответствия недостающего продукта строится стратегия ферментотерапии.

Главный вопрос современных разработок в области ферментотерапии — это методы доставки фермента в клетки-мишени и субклеточные образования, вовлеченные в патологию обмена.

Рабочая гипотеза для экзогенного введения фермента основывалась на том, что лизосомы часто являются местом патологического процесса и в то же время они играют основную роль в клеточном метаболизме. Возможность доставки ферментов в лизосомы, сохранение их активности в клетке и взаимодействие с субстратом были проверены в опытах с культурами фибробластов, полученных от лиц с различными лизосомными болезнями накопления. Ферменты, введённые в культуральную среду, улучшали обмен соответствующего соединения. Такая коррекция была продемонстрирована при различных гликосфинголипидозах, мукополисахаридозах, гликогенозах и гликопротеинозах. Эти опыты отчётливо показали, что возможно возмещение фермента, который проникает внутрь клетки, достигает лизосом и нормализует превращение субстрата. Однако внутримышечное, внутривенное и внутритрахеальное введение ферментов, полученных из грибов или органов крупного рогатого скота, ослабленным больным с гликогенозом, мукополисахаридозами, метахроматической лейкодистрофией и болезнью Фабри не дало серьёзных положительных результатов. Следовательно, в стратегии ферментотерапии надо было определить основные направления, которые в суммарном виде представлены ниже.

1. Возможность получения достаточного количества стабильных, неиммуногенных и стерильных ферментов с высокой специфической активностью.

2. Защита введённой активности от биотрансформации и иммунного надзора, а также доставка фермента в ткань-мишень и субклеточные образования, вовлеченные в патологический процесс.

3. Модельная проверка на млекопитающих для оценки и выбора наилучшей стратегии ферментотерапии.

4. Соответствующим образом запланированные и разрешенные биохимические и клинические испытания на больных.

В 70-х годах была показана возможность получения ферментов из тканей человека и разработаны системы наблюдения за судьбой ферментов в организме млекопитающих. Первые клинические испытания были проведены при различных лизосомных нарушениях: ганглиозидозе G_{M2} типа 2 (β-гексозаминидаза А из мочи), гликогенозе типа 2 (плацентарная α-галактозидаза), болезни Фабри (плацентарная α-галактозидаза), болезни Гоше (плацентарная β-глюкозидаза). Перед клиническим испытанием было установлено, что высокоочищенные ферменты человека гидролизуют естественный субстрат. Проверка показала, что ферменты обнаруживаются в печёночной ткани при их внутривенном или подкожном введении. При этом концентрация ферментов в крови уменьшается, а в печени повышается. Однако они не проникают в мозг в результате барьерных функций мозговых оболочек. Отсюда следует вывод о специфической доставке ферментов в клетки-мишени при каждой болезни. Доставка их в разные клеточные структуры может потребовать специфической очистки или какой-либо химической модификации фермента.

В разработке методов лечения наследственных болезней ферментами в первую очередь надо ориентироваться на патогенетические механизмы развития болезней: в каких клетках, каким путём и в какой форме откладывается субстрат реакции, с одной стороны, и каким путём фермент в норме достигает субетрата, каковы промежуточные стадии обмена — с другой. Именно вмешательство в патофизиологический механизм, ответственный за синтез субстрата, распределение и накопление, может использоваться с терапевтическими целями: в одних случаях надо увеличить время циркуляции фермента в крови, в других — способствовать доставке фермента в строго определённые клетки.

Из анализа первичной клеточной патологии при различных лизосомных болезнях накопления видно, что даже близкие по сути заболевания отличаются друг от друга.

Первичный дефект локализуется в нейронах (сфинголипидозы, гликопротеинозы), в клетках ретикулоэндотелиальной системы (болезнь Нимана—Пика, болезнь Гоше), эндотелии, шванновских клетках, поперечнополосатой мускулатуре.

Экспериментальные разработки в области ферментотерапии наследственных болезней позволили объективно оценивать захват молекул фермента рецепторами, гепатоцитами, клетками ретикулоэндотелиальной системы, фибробластами, клетками эндотелия сосудов и т.д. Это увеличило возможности направленных разработок лечения наследственных болезней и в первую очередь разработок с использованием новых методов доставки ферментов к клеткам-мишеням в синтетических «пузырьках-носителях» или микрокапсулах—липосомах, либо естественных элементах — аутологичных эритроцитах. Такие методы доставки разрабатываются для лечения не только наследственных болезней, но и других видов патологии. Направленная доставка лекарственных веществ в органы, ткани и клетки является актуальной проблемой для медицины в целом.

Современные успехи физико-химической биологии позволяют создавать новые формы микроинкапсулированных ферментных препаратов (опосредованная доставка) или обеспечить более полный захват циркулирующего в крови фермента рецепторами клеток-мишеней (опосредованная рецепция).

Липосомы представляют собой многослойный пузырёк с чередующимися водными и липидными слоями. При формировании липосом можно варьировать заряд стенки, их величину, число слоев. К мембране липосом можно «пришить» антитела к клеткам-мишеням, что обеспечит более точную доставку липосом. Липосомы, нагруженные ферментами, при различных путях введения хорошо захватываются клетками. Их липидная оболочка разрушается эндогенной липазой, а освободившийся фермент взаимодействует с субстратом.

Наряду с созданием искусственных носителей липосом разрабатываются методы нагрузки эритроцитов ферментами. При этом могут использоваться гомологичные или даже аутологичные эритроциты. Нагрузка ферментами может осуществляться путём либо гипотонизации, либо диализа, либо с помощью хлорпромазининдуцированного эндоцитоза.

Перспективы лечения наследственных болезней возмещением ферментов зависят от успехов энзимологии, клеточной инженерии, физико-химической биологии. Новые подходы должны обеспечить выделение высокоочищенных ферментов из специфических тканей человека, их введение в активной форме в клетку путём опосредованной рецепции или опосредованной доставки, предупреждение биоинактивации, исключение иммунных реакций. Для решения каждой из этих задач уже имеются подходы, поэтому можно надеяться на ещё более успешное развитие ферментотерапии наследственных болезней.

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Хирургическое лечение наследственных болезней занимает существенное место в системе медицинской помощи больным. Во-первых, многие формы наследственной патологии сопровождаются морфогенетическими отклонениями, включая пороки развития. Во-вторых, расширение возможностей хирургической техники сделало доступными многие трудные операции. В-третьих, реанимация и интенсивная терапия новорождённых с наследственными болезнями сохраняют жизнь и такие пациенты нуждаются в последующей хирургической помощи.

Хирургическую помощь больным с наследственной патологией в общей форме можно подразделить на 3 вида: удаление, коррекция, трансплантация. Операции часто могут рассматриваться как **устранение симптомов болезни**. Однако в некоторых случаях хирургическая помощь выходит за рамки симптоматического лечения, по эффекту приближаясь к патогенетическому лечению. Например, для изменения пути патологического превращения субстратов патологических реакций можно использовать технику хирургического шунтирования. При гликогенозах I и III типа делают анастомоз между воротной и нижней полой венами. Это позволяет части глюкозы после всасывания в кишечнике обходить печень и не откладываться в ней в виде гликогена. Сходный обходной путь предложен при семейной гиперхолестеринемии (тип IIa) —

анастомоз между тощей и подвздошной кишкой. Это приводит к снижению всасывания холестерина.

Примерами общехирургических видов лечения могут быть операция по поводу наследственного полипоза толстой кишки (её удаление), спленэктомия при гемоглобинопатиях, удаление глаза при ретинобластоме, почки — при опухоли Вильмса и др. В ряде случаев хирургическое лечение является частью комплексной терапии. Например, при муковисцидозе может быть мекониевый илеус у новорождённых, в процессе развития болезни встречается пневмоторакс. То и другое устраняется хирургическим путём.

Большое место в лечении наследственных болезней занимает **реконструктивная хирургия**, которая применяется при незаращении верхней губы, врождённых пороках сердца, атрезии отделов ЖКТ, гипоспадии, дефектах костно-мышечной системы и т.д.

Трансплантация органов и тканей как метод лечения наследственных болезней всё больше входит в практику. Аллотрансплантация может рассматриваться как передача нормальной генетической информации пациенту с нарушением обмена веществ. Такой подход предполагает пересадку клеток, тканей и органов, содержащих нормальную ДНК, для продукции активных ферментов или других продуктов гена у реципиента. Он особенно эффективен, если патологический процесс ограничен одним органом или тканью, которые и пересаживают. Исходя из этого, некоторые авторы развивают даже концепцию «ферментной трансплантации» клеток, ткани или органа. На самом деле эффект трансплантации сложнее. Вряд ли он ограничивается только синтезом недостающего фермента.

Аллотрансплантация уже выполняется при разных наследственных болезнях и позволяет непрерывно восполнять недостаток фермента, гормона, иммунных функций или эффективно предохранять орган от функциональных нарушений, обусловленных мутацией структурного гена. В табл. 9.4 перечислены наследственные болезни, при которых применяется аллотрансплантация.

Таблица 9.4. Применение аллотрансплантации для патогенетического лечения наследственных болезней

Орган	Болезнь
Вилочковая железа	Синдромы ДиДжорджи и Низелофа (поражение Т-лимфоцитов)
Костный мозг	Синдром Вискотта–Олдрича; мукополисахаридозы; липидоз; тяжёлый комбинированный иммунодефицит; Х-сцепленная агаммаглобулиемия; талассемия; серповидно-клеточная анемия; младенческий агранулоцитоз; остеопетроз; болезнь Гоше; анемия Фанкони; недостаточность аденозиндезаминазы и др.
Селезёнка	Болезнь Гоше (III тип); гемофилия А
Поджелудочная железа	Сахарный диабет
Сердце	Первичные кардиомиопатии
Печень	Болезнь Вильсона–Коновалова; недостаточность α_1-антитрипсина; тяжёлый комбинированный иммунодефицит (печень плода); болезнь Нимана–Пика; тирозинемия
Почка	Болезнь Фабри; цистиноз (Фанкони); болезнь Гоше (II тип); амилоидоз; подагра; оксалоз; синдром ногтей–надколенной чашечки; синдром Альпорта; семейная средиземноморская лихорадка; кистоз мозгового вещества почки; семейный поликистоз почек; диабет
Надпочечник	Адренокортикальная недостаточность

Современная трансплантология обладает большими возможностями, и её успехи могут быть использованы в лечении наследственных болезней. Имеются многочисленные сообщения об успешных пересадках органов (костного мозга, вилочковой железы, печени плода, печени, поджелудочной железы, селезёнки и особенно почки) при упомянутых в табл. 9.4 состояниях. Трансплантация исправляет патологические механизмы наследственных нарушений.

Помимо пересадки органов, разрабатываются методы пересадки клеток, функция которых занимает ключевое место в патогенезе наследственных нарушений обмена.

При мукополисахаридозах производят подкожную подсадку культивированных фибробластов от нормальных индивидов. Эти клетки секретируют ферменты и исправляют нарушенный у пациентов обмен гликозаминогликанов (мукополисахаридов). Как долго пересаженные клетки будут сохранять такую активность, какое количество их требуется для хорошего лечебного эффекта, предстоит ещё выяснить. Можно проводить соответствующие эксперименты на животных, поскольку мукополисахаридозы обнаружены у кошек.

В заключение следует обратить внимание на огромные возможности хирургического лечения наследственных болезней, использованные ещё не в полной мере. В этом плане весьма перспективны микрохирургия и эндоскопическая хирургия.

ЭТИОТРОПНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Этиотропное лечение любых болезней оптимально, поскольку оно устраняет первопричину заболевания и полностью излечивает его. Несмотря на успехи симптоматического и патогенетического лечения наследственных болезней, вопрос об их этиотропном лечении не снимается. Чем глубже будут знания в области теоретической биологии, тем чаще будет подниматься вопрос о радикальном лечении наследственных болезней.

Однако устранение причины наследственной болезни означает такое серьезное маневрирование с генетической информацией человека, как доставка нормального гена в клетку, выключение мутантного гена, обратная мутация патологического аллеля. Эти задачи достаточно трудны даже при манипулировании с простейшими организмами. К тому же, чтобы провести этиотропное лечение какой-либо наследственной болезни, надо изменить структуру ДНК не в одной клетке, а во многих функционирующих клетках (и только функционирующих!). Прежде всего для этого нужно знать, какое изменение произошло в гене в результате мутации, т.е. наследственная болезнь должна быть описана в химических формулах.

Сложности этиотропного лечения наследственных болезней очевидны, хотя уже имеются многочисленные возможности для их преодоления, созданные успешным секвенированием генома и новым направлением в теоретической и клинической медицине — **генной терапией.** Под этим термином понимается доставка нового генетического материала в клетки-мишени индивида, обеспечивающая терапевтический эффект. Системы, переносящие терапевтический генетический материал, называются **векторами**.

Несколько принципиальных открытий в генетике и молекулярной биологии создали предпосылки для разработки и клинической проверки этиотропного лечения наследственных болезней методом генной терапии.

В экспериментах с РНК- и ДНК-содержащими вирусами опухолей (начало 70-х годов) выявлена способность вирусов переносить гены в трансформированные клетки. Была сформулирована концепция использования вирусов как переносчиков генов, другими словами, концепция создания **векторной системы** (рекомбинантная ДНК). Успех, достигнутый в экспериментах с рекомбинантной ДНК, уже к середине 70-х годов дал почти неограниченные возможности в изоляции генов эукариотов (в том числе и человека) и манипуляции с ними. В начале 80-х годов была доказана высокая эффективность переноса генов на основе векторных систем в клетки млекопитающих *in vitro* и *in vivo*.

Принципиальные вопросы генной терапии у человека решены. Во-первых, гены можно изолировать вместе с фланкирующими (пограничными) областями, содержащими в себе по меньшей мере важные регуляторные последовательности. Во-вторых, изолированные гены могут быть встроены в клетки. «Хирургия» трансплантации генов многообразна.

Условия генной терапии разрабатывались удивительно быстро. Первый протокол генной терапии у человека был составлен в 1987 г., он был проверен в 1989 г., а с 1990 г. уже началась генная терапия больных. Общие представления об этих этапах и направлениях генной терапии наследственных болезней представлены на схеме 9.2. Речь, безусловно, идёт об общей схеме, составляющие которой могут меняться. Генная терапия возможна двумя путями: через трансгеноз изолированных из организма соматических клеток *in vitro* или через прямой трансгеноз клеток в организме.



Схема 9.2. Генно-инженерные подходы к лечению наследственной патологии.

Трансгеноз (перенос генетического материала) направлен на соматические клетки-мишени, заранее выделенные из организма (например, клетки печени из резецированной доли, культура лимфоцитов, клетки костного мозга, культура фибробластов, опухолевые клетки). Для введения ДНК в клетки млекопитающих уже опробованы многие подходы: химические (микропреципитаты фосфата кальция, DEAE-декстран, диметилсульфоксид, липосомы); физические (ультразвук, микроинъекции, электропорация, генное ружье — бомбардировка, лазерная микроинъекция); вирусные (ретровирусы, аденовирусы, аденоассоциированные вирусы). Многие «невирусные» методы малоэффективны (за исключением электропорации и лазерной микроинъекции). Наиболее эффективными переносчиками ДНК в клетки являются «природные шприцы» — вирусы. Однако совершенствование «невирусных» методов должно продолжаться, чтобы в случае необходимости полностью исключить введение небезопасного для организма генетического материала.

Процедура трансгеноза клеток должна заканчиваться проверкой её успешности. Трансгеноз можно считать успешным, если не менее 5% всех обработанных клеток будет иметь введённый генетический материал.

Конечная процедура генной терапии через трансгеноз соматических клеток *in vitro* — **реимплантация** трансгенных клеток-мишеней (клеточно-опосредованная генная терапия). Она может быть органотропной (печёночные клетки вводятся через воротную вену) или эктопической (клетки костного мозга вводятся через вену).

Прямой трансгеноз (*in vivo*) осуществляется следующим образом. Создаётся рекомбинантный генетический вектор с заданным геном, необходимым для лечения. Вектор может быть тканеспецифичным (органотропным) или неспецифичным. Его вводят в достаточном количестве. В клетках-мишенях или в любых клетках происходит трансгеноз с помощью рекомбинантного вектора.

Изложенные выше принципы проверены в экспериментах на культурах клеток и животных. Совершенствование этих принципов продолжается. Разрабатываются также другие подходы к генной терапии: методы направленной модификации генов и супрессии конкретных мутаций.

Генная терапия была принята в клинической практике быстрее, чем этого можно было ожидать. Различные варианты профилактического применения генной терапии можно показать на примере трёх болезней.

Недостаточность аденозиндезаминазы. Девочка 4 лет (США) страдала редкой наследственной болезнью — первичным иммунодефицитом (тяжёлая комбинированная форма), обусловленным мутацией в гене аденозиндезаминазы (*ADA*). Все 4 года девочка жила в стерильном боксе, поскольку пациенты с этим заболеванием не переносят никаких контактов с другими людьми из-за инфицирования, вызванного отсутствием иммунитета.

Лимфоциты больной заранее были отделены от остальных элементов крови, Т-лимфоциты стимулированы к росту. Затем в условиях *in vitro* в них был введён ген *ADA* с помощью ретровирусного вектора. Приготовленные таким образом «генно-инженерные» лимфоциты были возвращены в кровоток.

Событие произошло 14 сентября 1990 г., эта дата считается «днём рождения» реальной генной терапии. С этого года стал издаваться журнал «Генная терапия».

Во-первых, из протокола клинического испытания стало ясно, что лимфоциты пациентов с тяжёлым иммунодефицитом могут быть изолированы, выращены в лабораторных условиях, в них можно ввести ген, а затем клетки могут быть возвращены больному. Во-вторых, у больной лечение было эффективно. Общее количество лимфоцитов возросло до нормального уровня, а количество *ADA*-белка в Т-клетках увеличилось до 25% нормы. В-третьих, в течение 6 мес перед очередным курсом лечения число «генно-инженерных» лимфоцитов и *ADA*-фермента в клетках оставалось постоянным. Из стерильного бокса девочку перевезли домой.



Рис. 9.4. Первые две девочки, леченные методом генной терапии по поводу тяжелого комбинированного первичного иммунодефицита, обусловленного недостаточностью аденозиндезаминазы (примерно через 2,5 года после начала лечения).

Через несколько месяцев генная терапия была проведена еще у одной девочки (рис. 9.4), а в последующем общее число детей, леченных по поводу тяжелого комбинированного иммунодефицита, увеличилось до 11. Генная терапия оказалась эффективной. Благодаря ей у всех больных была уменьшена доза вводимой экзогенной (бычьей) аденозиндезаминазы, конъюгированной с полиэтиленгликолем. Такое лечение («замещение фермента») проводится у больных постоянно, но после генной терапии — в уменьшенном объёме.

Выбор болезни для начала использования генной терапии был хорошо продуман. Ген *ADA* к этому времени был клонирован; его размеры средние; он хорошо встраивался в ретровирусные векторы. Ранее при трансплантации костного мозга при *ADA*-недостаточности было показано, что ключевую роль в болезни играют Т-лимфоциты. Следовательно, на эти клетки-мишени должна быть направлена генная терапия. Важным моментом является то, что функционирование иммунной системы возможно при 5–10% уровне *ADA*-белка. Наконец, *ADA*-«генно-инженерные» Т-лимфоциты, вероятно, имеют селективное преимущество по сравнению с исходными дефектными клетками.

Семейная гиперхолестеринемия. Рецепторы ЛПНП, играющие ключевую роль в обмене холестерина, синтезируются в клетках печени. Соответственно на гепатоциты (клетки-мишени) должна быть направлена генная терапия. Одна попытка такого лечения сделана в США у женщины 29 лет с резко выраженным атеросклерозом венечных артерий. Эффект предыдущего хирургического шунтирования отсутствовал. Брат больной умер от такой же болезни, не дожив до 30 лет. Генная терапия больной была проведена в несколько этапов.

Больной была сделана частичная (около 15%) гепатэктомия. Удалённую долю печени подвергли промыванию раствором коллагеназы для разделения гепатоцитов. Получили около 6 млн гепатоцитов. Затем эти клетки выращивали в 800 культуральных чашках на питательной среде. Во время роста в культуре в клетки включали нормальный ген рецептора липопротеидов, используя ретровирусный вектор как передающий агент. Трансгенные гепатоциты были собраны и введены пациентке через катетер в воротную вену (чтобы клетки достигли печени). Через несколько месяцев при биопсии печени обнаружили, что новый ген функционирует в некоторых клетках. Содержание ЛПНП в крови пациентки упало на 15—30%. Улучшение состояния больной позволило проводить лечение только лекарствами, снижающими уровень холестерина.

Три года спустя был описан результат подобного лечения у 5 пациентов. Ни у одного из них при проведении процедур генной терапии (резекция печени, введение генетически модифицированных клеток) не было заметных осложнений. Трансгенная экспрессия отмечена в клетках печени у всех больных. Однако существенное уменьшение концентрации ЛПНП в сыворотке крови обнаружено у 3 больных из 5. Хотя проведенные клинические испытания показали перспективу *ex vivo* печень-направленной генной терапии, различия метаболических ответов пациентов ограничивают дальнейшее расширение таких испытаний без модификаций.

Рак. Необычайно быстрый прогресс в изучении генома человека и методов генной инженерии позволяет развивать генную терапию не только для моногенно наследуемых болезней, но и для таких мультифакториальных болезней, как рак. Генная терапия злокачественных новообразований уже начата, хотя на её пути много трудностей, обусловленных необходимостью обеспечения селективности, специфичности, чувствительности и безопасности переноса генов. В настоящее время применяется следующая стратегия генной терапии рака. 1. Повышение иммуногенности опухоли путём вставки цитокиновых генов, а также генов, кодирующих главный комплекс гистосовместимости, лимфоцитарных лигандов. 2. Направленная доставка (векторирование) генов цитокинов в клетки, которые в пределах опухоли локально могут реализовать токсические эффекты (например, в лимфоциты, инфильтрующие опухоли). 3. Использование опухолеспецифических пролекарственных активаторов, т.е. вставка ферментативно пролекарственно-активирующих генов, сливающихся с промоторными системами, которые реализуются через дифференциально контролируемую (идеально опухолеспецифическую) транскрипцию. 4. Введение маркирующих генов, которые могут обеспечивать выявление минимально оставленных после операции или разрастающихся опухолей. 5. Искусственная репрессия функций генов путём вставки генов, кодирующих комплементарную (антисмысловую) мРНК репрессируемого гена (онкогены, гены лекарственной резистентности).

Небольшое число попыток генной терапии злокачественных опухолей связано с введением в клетки резецированной опухоли генов интерлейкина-2 или фактора некроза опухоли. Затем эти клетки вводят подкожно в область бедра. Через 3 нед удаляют регионарный лимфатический узел (соответственно месту введения смеси трансгенных опухолевых клеток). Культивируют Т-лимфоциты, выделенные из этого узла. Кроме того, размножают лимфоциты из опухо-

ли (опухоль-инфильтрирующие). Пациенту вводят общую массу лимфоцитов, что обеспечивает иммунную реакцию на опухолевые клетки. Так лечили больных злокачественной меланомой, раком почки, запущенным раком разных органов.

Как видно из приведённых выше примеров, эра генной терапии человека уже началась. Определены принципы и методические подходы к генной терапии, отобраны потенциальные болезни для этого лечения. Работа продолжается одновременно в разных странах и в различных направлениях. Уже очевидно, что генная терапия будет применяться для лечения не только наследственных болезней, но и злокачественных опухолей и хронических вирусных инфекций.

Вместе с тем необходимо отметить, что применять эти методы надо крайне осторожно (это относится именно к применению, а не к разработке!). Это особенно важно при лечении наследственных болезней (особенно расширенном), даже если будут сделаны ещё более решительные «прорывы» в способах доставки генов в клетки-мишени. Необходимо внимательно наблюдать за отдельными результатами лечения и строго соблюдать этические и деонтологические принципы.

Генетика человека ещё не располагает достаточными сведениями о многообразных особенностях функционирования генетического аппарата. Пока неизвестно, как он будет работать при введении дополнительной генетической информации, хотя и в небольшом количестве.

Заключение

Итак, лечение наследственных болезней — необычайно трудная задача, не всегда эффективно решаемая. Несмотря на это, оно должно быть постоянным и настойчивым. Нестойкость, а часто и недостаточная выраженность эффектов терапии не снимает вопроса о её постоянном проведении не только с клинической точки зрения, но и по деонтологическим соображениям.

В США и Канаде проведена оценка комплексного лечения 65 наследственных болезней обмена. Методы лечения были разные: предупреждение накопления субстрата (33% болезней), возмещение продукта (25%), возмещение фермента и кофермента (15%), трансплантация органов и тканей (22%).

Таблица 9.5. Результаты (в % общего числа) лечения наследственных болезней обмена

Эффективность лечения	1983 г.	1993 г.
Полностью успешное	12	12
Умеренно эффективное	40	57
Полностью безуспешное	48	31

Из табл. 9.5 видно, что за 10 лет не изменился процент болезней, лечение которых оказалось успешным. В эту группу входят такие болезни обмена, как дисахаридазная непереносимость фруктозы, гликогеноз VII типа, гипербилирубинемия, недостаточность трипсиногена и др. Увеличилось число болезней с

умеренно эффективным результатом лечения. В эту группу входят галактоземия, гликогенозы (I и IV тип), цистиноз, гепатолентикулярная дегенерация, гомоцистинурия, адреногенитальный синдром, наследственные формы гипотиреоза и т.д. Некоторые болезни не «ответили» на лечение. Однако за 10 лет их число уменьшилось. К этой группе относятся альбинизм, алкаптонурия, гангliозидозы, ганглиозидоз G_{m2}, липидоз, болезнь Нимана–Пика и др.

В целом улучшение после лечения наблюдалось по следующим показателям: продолжительность жизни, репродуктивная способность, соматическое развитие, развитие познавательных способностей, обучение в школе, работа, косметические данные.

Таким образом, определённый прогресс в лечении наследственных болезней обмена произошел за 10 лет, но это, безусловно, только частичный прогресс. Должны развиваться методы генной терапии, пересадки органов и тканей, фармакотерапии, методы улучшения поддерживающих систем для восстановления нормального гомеостаза.

Ключевые слова и понятия

Негативная евгеника
Евфеника
Концепция вырождающихся семей
Виды симптоматического лечения
Примеры лекарственного симптоматического лечения
Принципы патогенетического лечения
Коррекция обмена на уровне субстрата
Коррекция обмена на уровне продукта
Ферментотерапия наследственных болезней
Хирургические методы лечения
Генная терапия (общая схема)
Трансгеноз
Генная терапия моногенных болезней (примеры)
Генная терапия злокачественных новообразований

Контрольно-обучающие вопросы

1. Какая терапия наследственных болезней в настоящее время применяется наиболее часто:
а) симптоматическая;
б) патогенетическая;
в) этиотропная.

2. Какие наследственные болезни поддаются коррекции специальными диетами:
а) нейрофиброматоз;
б) фенилкетонурия;
в) муковисцидоз;
г) галактоземия;
д) умственная отсталость с ломкой Х-хромосомой.

3. Метаболическая ингибиция как один из видов коррекции обмена включает:
а) ограничение поступления вещества с пищей;
б) выведение из организма субстрата патологической реакции;
в) снижение интенсивности синтеза патологического субстрата;
г) защиту органов от поступления избыточных количеств продуктов катаболизма.

4. При каких условиях возможна разработка генной терапии наследственного заболевания:
а) мутантный ген должен быть идентифицирован и секвенирован;
б) отсутствие другого эффективного лечения;
в) аутосомно-рецессивный тип наследования болезни;
г) возраст манифестации болезни не ранее 5 лет;

д) знание патогенеза болезни для определения мишени генной терапии.

5. Что из нижеперечисленного верно:

а) при трансгенозе соматических клеток происходит замена аномального гена нормальным, при трансгенозе зародышевых клеток добавляется нормальный ген;

б) трансгеноз соматических клеток, в отличие от трансгеноза зародышевых, не отражается на генотипе потомства больного;

в) трансгеноз соматических клеток осуществляется постнатально, зародышевых — пренатально;

г) после трансгеноза соматических клеток, в отличие от трангеноза зародышевых, требуется пожизненная иммуносупрессивная терапия;

д) трансгеноз соматических клеток может применяться только при моногенных заболеваниях, зародышевых клеток — ещё и при хромосомных и мультифакториальных болезнях

6. Какие утверждения относительно трансплантации органов и тканей как метода лечения наследственных заболеваний верны:

а) помимо пересадки органов можно пересаживать отдельные клетки, участвующие в патогенезе болезней обмена;

б) трансплантацию костного мозга от здорового индивида его сибсу с наследственным заболеванием можно расценивать как трансгеноз зародышевых клеток;

в) при наследственных болезнях отторжение пересаженного органа возникает редко, так как аномальный генотип препятствует реакции «трансплантат против хозяина»;

г) пересаженный донорский орган через некоторое время также может поражаться наследственным заболеванием.

7. К какому подходу в лечении наследственных заболеваний можно отнести следующие примеры:

1) назначение соматотропного гормона ребёнку с наследственной формой карликовости вследствие сниженной функции гипофиза;

2) назначение фенобарбитала для профилактики судорог у ребёнка с гипераммониемией вследствие недостаточности орнитинтранскарбамилазы;

3) назначение больших доз витаминов ребёнку с умственной отсталостью вследствие хромосомной аномалии;

4) назначение D-пеницилламина для связывания внутриклеточных ионов меди при синдроме *Вильсона–Коновалова;*

5) пересадка печени больному семейной гиперхолестеринемией;

6) назначение карнитина ребёнку с органической ацидемией для образования эфиров карнитина и их выведения;

7) назначение диеты без молочных и кисломолочных продуктов при галактоземии.

а) диетическое ограничение;

б) альтернативные пути обмена;

в) усиленное выведение субстрата;

г) возмещение продукта;

д) ничего из перечисленного.

ГЛАВА 10

ПРОФИЛАКТИКА НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПАТОЛОГИИ

ГРУЗ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПАТОЛОГИИ В МЕДИЦИНСКОМ И СОЦИАЛЬНОМ АСПЕКТАХ

Каждая семья мечтает иметь здоровых детей. Это чувство особенно обостряется после рождения больного ребёнка. Широкое распространение планирования семьи в развитых странах делает чрезвычайно важным вопрос об исходе каждой беременности. В этом смысле профилактика наследственных болезней должна занимать ведущее место в работе как врача, так и системы здравоохранения.

Известно, что вся наследственная патология определяется грузом мутаций, вновь возникающих и унаследованных из предыдущих поколений. **Эффекты мутационного процесса** для популяций человека выражаются в эволюционно-генетическом, медицинском и социальном значениях. Эволюционно-генетические последствия мутационного процесса (балансированный полиморфизм, летальность) были рассмотрены в главе 1.

Медицинские последствия мутационного груза — **повышенная потребность в медицинской помощи и сниженная продолжительность жизни** больных.

Медицинскую помощь лицам с наследственными болезнями в поликлинических условиях оказывают в 5—6 раз чаще. Среди контингента детских больниц общего профиля от 10 до 20% — дети с наследственной патологией, что в 5—10 раз выше частоты таких больных в популяции. Более частое обращение к врачу людей с наследственной патологией вполне понятно, так же как и более длительная их госпитализация. Во-первых, сама болезнь требует большого объёма медицинской помощи, а иногда и постоянного лечения. Во-вторых, наличие наследственной болезни не исключает ожога, травмы, инфекционных заболеваний. Напротив, они воз-

Таблица 10.1. Оценка последствий для различных типов врождённых аномалий в развитых странах (по материалам ВОЗ)

Аномалии	Примерная частота при рождении (на 1000)	Последствия		
		ранняя смертность, %	хроническое состояние	успешное лечение
Врождённые пороки развития (серьёзные)	30	22	24	54
Хромосомные болезни	4	34	64	2
Генные болезни	10	58	31	11
Всего	44	31,3	29,2	39,5

никают чаще, протекают тяжелее и длительнее в связи с меньшими возможностями поддержания биохимического, иммунного и гормонального гомеостаза у больных с наследственной патологией.

В обобщённой форме медицинские последствия врождённых пороков развития и наследственных болезней представлены в табл. 10.1.

Основные виды медицинской помощи следующие: при врождённых пороках развития — детская хирургия; при хромосомных болезнях — социальная поддержка; при генных болезнях — медицинское лечение и социальная поддержка.

Продолжительность жизни больных с наследственной патологией зависит от формы болезни и уровня медицинской помощи. Хотя точные расчёты ещё не сделаны, для стран с хорошо развитой системой здравоохранения можно с большой уверенностью полагать, что не менее 50% всех пациентов с наследственными болезнями умирает в детском возрасте. В Канаде проведена комплексная оценка ожидаемой продолжительности жизни для всех больных с наследственной патологией (с разными возрастом начала болезней и тяжестью). Она оказалась на 20 лет меньше средней по стране (50 лет вместо 70).

О социальной и медицинской значимости профилактики наследственных болезней говорят факты **социальной дизадаптации** (инвалидности) больных, а также экономические затраты на их содержание. В течение многих лет такие больные не могут себя обслуживать. В домах-интернатах для детей-инвалидов средние расходы на одного ребёнка в месяц равны среднемесячной зарплате по стране. В среднем такие дети в интернатах живут до 10 лет. Из 1 млн новорождённых примерно 5000 рождаются «кандидатами» на многолетнюю тяжёлую инвалидность с детства.

Наряду с медицинской и социальной значимостью профилактики наследственных болезней не менее важным являются **психологические аспекты** в семье при наличии больного ребёнка. Тяжесть и прогредиентность течения болезни создают, как показывают наблюдения, атмосферу психологической напряжённости даже в очень дружных семьях. Супруги или родственники выясняют (или подозревают), кто «виноват» в рождении больного ребёнка. Неоднозначно решается вопрос разными членами семьи о передаче ребёнка в интернат (отказе от ребёнка), особенно если он жил с родителями. Постоянный уход за больным ребёнком требует больших материальных, моральных и физических

затрат, так или иначе вызывающих конфликты. К переживаниям за больного ребёнка присоединяется страх за возможную болезнь у других детей.

Хотя наследственные болезни относятся к редким болезням с обывательской точки зрения, в конкретной семье вся жизнь концентрируется на одном больном ребёнке.

Наконец, необходимость профилактики наследственных болезней диктуется и **популяционными закономерностями** их распространения. Такие болезни передаются из поколения в поколение. При улучшении медицинской помощи такие больные будут не только дольше жить, что автоматически повышает число больных с наследственной патологией в популяции, но и передавать мутации от поколения к поколению. Например, за последние 100 лет в Англии повысилась частота мутантного гена, обусловливающего врождённый стеноз привратника. Операция по рассечению мышцы привратника превратила эту аномалию из абсолютно смертельной болезни в рубец на брюшной стенке. Носители данного мутантного гена (после операции они уже не являются в строгом смысле больными) оставляют потомство, часть которого также имеет мутантный ген, а в популяции дополнительно возникают новые случаи заболевания в результате мутационного процесса.

В связи с планируемым размером семьи (как правило, 1–3 ребёнка) разница в числе детей у здоровых и наследственно отягощённых супругов во многом нивелируется (репродуктивная компенсация). Естественный отбор перестает регулировать численность потомства. В наследственно отягощённых семьях бывает больше беременностей (понятно, что часть из них заканчивается гибелью потомства на любой стадии внутриутробного развития), но число живых детей такое же, как и в неотягощённых семьях. Часть таких детей являются гетерозиготами. Таким образом искусственно поддерживается повышенный уровень репродукции мутантных аллелей.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ПРОФИЛАКТИКИ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПАТОЛОГИИ

Общие положения

С профилактической точки зрения всю наследственную патологию целесообразно подразделить на три категории: 1) вновь возникающие мутации (в первую очередь это анеуплоидии и тяжёлые формы доминантных мутаций); 2) унаследованные от предыдущих поколений (как генные, так и хромосомные); 3) болезни с наследственной предрасположенностью.

Различают три вида профилактики наследственной патологии.

Первичная профилактика

Под первичной профилактикой понимают такие действия, которые должны предупредить зачатие больного ребёнка.

Реализуется это планированием деторождения и улучшением среды обитания человека.

Планирование деторождения включает три основные позиции.

1. Оптимальный репродуктивный возраст, который для женщин составляет 21–35 лет (более ранние или поздние беременности увеличивают вероятность рождения ребёнка с врождённой патологией и с хромосомными болезнями) (*см.* рис. 5.28).

2. Отказ от деторождения в случаях высокого риска наследственной и врождённой патологии (при отсутствии надёжных методов дородовой диагностики, лечения, адаптации и реабилитации больных).

3. Отказ от деторождения в браках с кровными родственниками и между двумя гетерозиготными носителями патологического гена.

Улучшение среды обитания человека должно быть направлено главным образом на предупреждение вновь возникающих мутаций. Осуществляется это путём жёсткого контроля содержания мутагенов и тератогенов в окружающей среде.

Мутационный процесс протекает интенсивно. Ориентировочные расчёты показывают, что около 20% всех наследственных болезней в каждом поколении после рождения — болезни, обусловленные новыми мутациями, т.е. вклад мутационного процесса значительный. Спонтанный мутационный процесс является неотъемлемой биологической характеристикой человека. Он протекает стохастически на генном, хромосомном и геномном уровнях.

Вторичная профипактика

Вторичная профилактика осуществляется путём **прерывания беременности** в случае высокой вероятности заболевания плода или пренатально диагностированной болезни. Прерывание можно делать только в установленные сроки и с согласия женщины. Основанием для элиминации эмбриона или плода является наследственная болезнь.

Прерывание беременности — решение явно не самое лучшее, хотя в настоящее время оно является единственным практически пригодным при большинстве тяжёлых и смертельных генетических дефектов.

Третичная профилактика

Под третичной профилактикой наследственной патологии понимают **коррекцию проявления патологических генотипов**. Это можно назвать и **нормокопированием**, поскольку при патологическом генотипе стремятся получить нормальный фенотип.

Третичная профилактика применяется как при наследственных болезнях, так и (особенно часто) при болезнях с наследственной предрасположенностью. С её помощью можно добиться полной нормализации или снижения выраженности патологического процесса. Для некоторых форм наследственной патологии она может совпадать с лечебными мероприятиями в общемедицинском смысле.

Предотвращение развития наследственного заболевания (нормокопирование) включает в себя комплекс лечебных мероприятий, которые можно осуществлять внутриутробно или после рождения.

Таблица 10.2. Характеристика основных типов популяционно-генетических просеивающих программ (по материалам ВОЗ)

Тип просеивающей программы	Первичная цель	Вторичная цель
Преконцепционная	Снижение риска в отношении здоровья плода	Информированный выбор для деторождения
Пренатальная	Идентификация супружеских пар с риском рождения больного ребёнка и поражённых плодов в период возможного аборта	Диагноз поражённого плода; пренатальное или неонатальное лечение
Неонатальная	Выявление больных для раннего лечения	Данные по частоте болезней
Общая популяционная	Идентификация факторов высокого риска	Профилактика, ранняя диагностика и лечение широко распространённых болезней

Для некоторых наследственных заболеваний возможно внутриутробное лечение (например, резус-несовместимость, некоторые ацидурии, галактоземия).

Предотвращение развития заболевания используется в настоящее время для коррекции (лечения) после рождения больного. Типичными примерами третичной профилактики могут быть галактоземия, фенилкетонурия, гипотиреоз (*см.* ниже) и др. Например, целиакия проявляется с началом прикорма ребёнка манной кашей. Основа болезни таких детей — аллергия на злаковый белок глютен. Исключение глютена из пищи полностью избавляет ребёнка от тяжелейшей патологии ЖКТ.

Системная организация профилактики наследственных болезней и болезней с наследственной предрасположенностью должна включать несколько этапов и проводиться на популяционном уровне. Исходя из современных представлений о наследственной патологии и методических возможностей, профилактика должна осуществляться на разных уровнях онтогенеза. Их характеристики и целевые установки представлены в табл. 10.2.

Как видно из табл. 10.2, мероприятия по профилактике могут проводиться до зачатия и заканчиваться общепопуляционным обследованием. При этом желательно использовать два принципиально разных подхода (семейный и популяционный) одновременно. В табл. 10.3 представлены разрешающие возможности и описание этих подходов для основных групп болезней.

Таблица 10.3. Распознаваемость патологических плодов на основе семейного и популяционного просеивания

Болезни	Просеивающий метод	Распознаваемость, %	
		анализ семьи	популяционное просеивание
Большие врождённые пороки развития	УЗИ плода	10	>70
Синдром Дауна	Материнский возраст	30	–
	Материнский возраст совместно с анализом сыворотки беременной	–	60
Доминантные и Х-сцепленные болезни	Семейное исследование и проверка на гетерозиготность	30–60	Выше, чем при анализе семьи
Рецессивные болезни	Проверка на гетерозиготность	<10	Около 100

Современной основой профилактики наследственной патологии являются теоретические разработки в области генетики человека и медицины, которые позволили понять: 1) молекулярную природу наследственных болезней, механизмы и процессы их развития в пре- и постнатальном периодах; 2) закономерности сохранения мутаций (а иногда и распространения) в семьях и популяциях; 3) процессы возникновения и становления мутаций в зародышевых и соматических клетках.

В генетическом плане можно выделить 5 подходов к профилактике наследственной патологии, которые будут рассмотрены ниже.

Управление экспрессией генов

В середине 20-х годов в экспериментах были обнаружены явления пенетрантности и экспрессивности, которые вскоре стали предметом изучения и медицинской генетики. Выше отмечалось, что Н.К. Кольцов сформулировал понятие «евфеника», под которым он понимал формирование хороших качеств или исправление болезненных проявлений наследственности у человека путём создания соответствующих условий (лекарства, диета, воспитание и др.). Эти идеи стали реализовываться только в 60-х годах, когда накопились сведения о первичных продуктах патологического гена и молекулярных механизмах патогенеза наследственных болезней. Зная механизмы действия патологических генов, можно разрабатывать методы их фенотипической коррекции, другими словами, **управлять пенетрантностью и экспрессивностью.**

Стали накапливаться сведения о методах профилактики наследственной патологии на разных стадиях онтогенеза — о лечебных или диетических воздействиях. Вот некоторые примеры вторичной профилактики наследственных болезней.

Клиническим примером управления экспрессией генов, теперь уже прошедшим длительную проверку практикой, является предупреждение последствий фенилкетонурии, галактоземии и врождённого гипотиреоза. Клиническая картина этих болезней формируется в раннем постнатальном периоде. В связи с этим принцип третичной профилактики в данном случае сравнительно простой. Болезнь должна быть диагностирована в течение нескольких дней после рождения, чтобы сразу применить методы профилактического лечения, т.е. лечения, предупреждающего развитие патологического фенотипа (клинической картины). Нормокопирование может достигаться диетическими (при фенилкетонурии, галактоземии) или лекарственными (при гипотиреозе) методами.

Коррекция проявления патологических генов может начинаться с эмбриональной стадии развития. Закладываются основы так называемой **периконцепционной и перинатальной профилактики наследственных болезней**. Указанный период охватывает несколько месяцев до зачатия и заканчивается родами. Так, например, гипофенилаланиновая диета для матери во время беременности уменьшает проявления фенилкетонурии в постнатальном периоде у ребёнка. Было подмечено, что врождённые аномалии нервной трубки (полигенный характер наследования) реже встречаются у детей женщин, употребляющих до-

статочное количество витаминов. Дальнейшая проверка показала, что если провести лечение женщин в течение 3–6 мес до зачатия и на протяжении первых месяцев беременности гипервитаминной (C, E, фолиевая кислота) диетой, то вероятность развития у ребёнка аномалий нервной трубки существенно уменьшается. Это важно для семей, в которых уже есть больные дети, а также для популяций с высокой частотой распространения патологических генов (например, по врождённым аномалиям нервной трубки — население Ирландии).

В перспективе могут быть разработаны новые методы внутриутробной коррекции патологического проявления генов, что особенно важно для семей, в которых по религиозным соображениям неприемлемо прерывание беременности.

В табл. 10.4 приведены примеры врождённых аномалий, для которых уже разработаны методы внутриутробного лечения.

Опыт пренатальной терапии плодов женского пола с дефицитом 21-гидроксилазы может служить отправной точкой для разработки методов лечения других наследственных болезней. Проводится лечение по следующему плану.

Беременным, имеющим риск рождения ребёнка с врождённой гиперплазией коры надпочечников, до 10-й недели беременности назначают дексаметазон (20 мкг/кг) независимо от состояния плода. Дексаметазон подавляет секрецию андрогенов эмбриональными надпочечниками. Одновременно необходимо провести пренатальную диагностику пола плода и ДНК- диагностику мутаций в гене (либо путём биопсии хориона, либо амниоцентезом). Если обнаруживается, что плод мужского пола или что плод женского пола не поражён, то пренатальную терапию прекращают, а если у плода женского пола находят мутации в гомозиготном состоянии, то лечение продолжают до самых родов.

Пренатальное лечение низкими дозами дексаметазона вряд ли даёт побочные эффекты. При наблюдении за детьми до 10-летнего возраста не обнаружено никаких отклонений. У женщин, получающих дексаметазон, наблюдаются небольшие побочные эффекты (колебания настроения, прибавка массы тела, повышение артериального давления, общий дискомфорт), но они вполне переносят эти неудобства ради здоровья дочерей. Положительные эффекты лечения женских плодов с дефицитом 21-гидроксилазы существенно перевешивают отрицательные эффекты.

Таблица 10.4. Примеры внутриутробного лечения врождённых болезней

Болезни	Характер лечения
Адреногенитальный синдром у девочек	Применение дексаметазона
Метилмалоновая ацидурия	Применение витамина B_{12}
Множественная недостаточность карбоксилазы	Введение биотина
Аритмия у плода	Кардиологические препараты
Аллоиммунная тромбоцитопения и другие формы болезней крови	Обменное переливание крови или тромбоцитной массы плоду
Диафрагмальная грыжа, обструкция мочевых путей, тератомы, кисты лёгких	Операции на открытой или закрытой (аспирация иглой) матке

Подходы к третичной профилактике на основе управления экспрессией генов особенно важны и эффективны для предупреждения болезней с наследственной предрасположенностью. Исключение из среды факторов, способствующих развитию патологического фенотипа, а иногда и обусловливающих его, — прямой путь к профилактике таких болезней.

Профилактике поддаются все моногенные формы наследственной предрасположенности. Это исключение из среды обитания «проявляющих» факторов, в первую очередь фармакологических средств у носителей недостаточности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, аномальной псевдохолинэстеразы, мутантной ацетилтрансферазы. В этом случае речь идёт о первичной (врождённой) непереносимости лекарств, а не о приобретённой лекарственной болезни.

В производственных условиях, провоцирующих болезненные состояния у лиц с мутантными аллелями (например, контакты со свинцом, пестицидами, окислителями), необходимо соблюдать принцип производственного отбора рабочих.

Хотя профилактика мультифакториальных состояний более сложная, поскольку они вызываются взаимодействием нескольких факторов среды и полигенных комплексов, при правильном подходе, основывающемся на семейном анализе, можно добиться заметного замедления развития болезни и уменьшения её клинических проявлений в результате исключения действия проявляющих средовых факторов. Именно на этом принципе основана профилактика гипертонической болезни, атеросклероза, рака лёгких.

Элиминация эмбрионов и плодов с наследственной патологией

Механизмы элиминации нежизнеспособных эмбрионов и плодов отрабатывались эволюционно. У человека этот процесс выражен в виде спонтанных абортов и преждевременных родов. Конечно, не все они происходят по причине неполноценности эмбриона или плода; часть из них связана с условиями вынашивания, т.е. с состоянием женского организма. Однако определённо можно сказать, что не менее чем в 50% случаев прерванных беременностей у плодов имеются либо врождённые пороки развития, либо наследственные болезни.

Таким образом, медико-генетический подход к профилактике путём элиминации эмбрионов и плодов с наследственной патологией как бы заменяет спонтанный аборт как природное явление. Методы пренатальной диагностики быстро развиваются, и поэтому профилактический подход получает всё более широкое распространение. Установление наследственного заболевания у плода служит показанием для прерывания беременности.

Однако процедура пренатальной диагностики и особенно прерывания беременности должна проводиться с согласия женщины. (Как указывалось выше, в некоторых семьях по религиозным соображениям беременность не может быть прервана.)

На основе естественного отбора у человека в течение внутриутробного периода американский эмбриолог Дж. Уоркани в 1978 г. сформулировал кон-

цепцию **тератаназии**. Под термином «тератаназия» понимается естественный процесс «просеивания» (или «отсеивания») плодов с врождённой патологией. Тератаназия может быть осуществлена путём создания «непереносимых» условий для плода с патологией, между тем как такие условия вполне приемлемы для нормального плода. Речь идёт как бы о факторах, выявляющих патологическое состояние и одновременно вызывающих гибель плода. Некоторые экспериментальные доказательства в пользу такой точки зрения уже имеются. Для научных разработок в данном случае может быть сформулирована задача поиска методов индуцированной селективной гибели плода с патологическим генотипом. При этом методы должны быть физиологичными для матери и, безусловно, безопасными для нормального плода.

Генная инженерия на уровне зародышевых клеток

Профилактика наследственных болезней может быть наиболее полной и эффективной, если в зиготу будет встроен ген, по функции заменяющий мутантный ген. Устранение причины наследственной болезни (а именно это и есть наиболее глубокий подход к профилактике) означает достаточно серьезное «маневрирование» с генетической информацией в зиготе. Это могут быть введение нормального аллеля в геном путём трансфекции, обратная мутация патологического аллеля, «включение» нормального гена в работу, если он блокирован, «выключение» мутантного гена. Сложности этих задач очевидны, но интенсивные экспериментальные разработки в области генной инженерии свидетельствуют о принципиальной возможности их решения. Вопрос о генно-инженерной профилактике наследственных болезней является уже не утопией, а перспективой, хотя и не близкой.

Предпосылки для коррекции генов человека в зародышевых клетках уже созданы. Их можно обобщить в виде следующих положений.

1. Первичная расшифровка генома человека завершена, особенно на уровне секвенирования нормальных и патологических аллелей. Можно надеяться, что для большинства наследственных болезней мутации будут секвенированы в ближайшие годы. Интенсивно развивается функциональная геномика, благодаря которой будут известны межгенные взаимодействия.

2. Любые гены человека нетрудно получать в чистом виде на основе химического или биологического синтеза. Интересно отметить, что ген глобина человека был одним из первых искусственно полученных генов.

3. Разработаны методы включения генов в геном человека с разными векторами или в чистом виде путём трансфекции.

4. Методы направленного химического мутагенеза позволяют индуцировать специфические мутации в строго определённом локусе (получение обратных мутаций — от патологического аллеля к нормальному).

5. Получены доказательства в экспериментах на разных животных трансфекции отдельных генов на стадии зигот (дрозофила, мышь, коза, свинья и др.). Введенные гены функционируют в организме-реципиенте и передаются по наследству, хотя и не всегда по законам Менделя. Например, ген гормона роста крыс, введённый в геном зигот мышей, функционирует у родившихся

мышей. Такие трансгенные мыши значительно больше по размерам и массе по сравнению с нормальными (рис. 10.1).



Рис. 10.1. Первое трансгенное животное.

Генно-инженерная профилактика наследственных болезней на уровне зигот разработана пока слабо, хотя выбор способов синтеза генов и способов их «доставки» в клетки уже достаточно широк. Решение вопросов трансгеноза у человека сегодня упирается не только в генно-инженерные трудности, но и в этические проблемы. Ведь речь идёт о «композиции» новых геномов, которые создаются не эволюцией, а человеком. Эти геномы вольются в генофонд человечества. Какова будет их судьба с генетической и социальной точки зрения? Будут ли они функционировать как нормальные геномы? Готово ли общество принять на себя последствия неудачных исходов? Сегодня ответить на эти вопросы трудно, а без ответа на них нельзя начинать клинические испытания. Ведь речь идёт о безвозвратном вмешательстве в геном человека. Без объективной оценки эволюционных последствий генной инженерии нельзя применять эти методы на человеке (даже и с медицинскими целями на стадии зигот). Генетика человека ещё далека от полного понимания всех особенностей функционирования генома. Неясно, как геном будет работать после введения в него дополнительной генетической информации, как он будет вести себя после мейоза, редукции числа хромосом, в сочетании с новой зародышевой клеткой и т.п.

Все сказанное выше дало основание специалистам в области биомедицинской этики на международном уровне, включая ВОЗ, ЮНЕСКО, Совет Европы, временно воздержаться от проведения экспериментов, а тем более клинических испытаний с трансгенозом зародышевых клеток.

Планирование семьи

При высоком (более 20%) риске рождения больного ребёнка и отсутствии возможностей пренатальной диагностики рекомендуется **отказ от деторождения**. Понятно, что такая рекомендация должна быть дана после квалифицированной медико-генетической консультации, когда нет методов пренатальной диагностики или для семьи неприемлемо прерывание беременности.

Как известно, кровнородственные браки повышают вероятность рождения ребёнка с наследственной болезнью, поэтому **отказ от кровнородственных браков** может рассматриваться как метод профилактики наследственной патологии.

Вклад этого подхода может быть значительным. Об этом говорят следующие факты.

Кровнородственные браки на уровне двоюродных сибсов предпочитаются не менее чем 20% населения всего мира. По меньшей мере 8,4% детей рождаются от родителей-родственников. Этот обычай распространён в Восточном Средиземноморье и Южной Индии, а также среди многих популяций мира, ведущих племенной образ жизни на протяжении тысячелетий.

В США, Канаде, России, большинстве европейских стран, Австралии, Новой Зеландии частота кровнородственных браков менее 1%; в Среднеазиатских республиках, Японии, Северной Индии, Южноамериканских странах — 1–10%; в странах Северной Африки, Среднего Востока, Южной Индии — от 10 до 50%.

Обычай кровнородственных браков — необходимый элемент формирования поселения в прошлом, поддерживающий женщину и семью. Однако это отражается на частоте рождения детей с рецессивными болезнями. Для родителей-неродственников общий риск мертворождений, младенческой и детской смертности или серьёзных врождённых пороков развития равен примерно 2,5% и ещё риск некоторой степени умственного недоразвития составляет 3%. Суммарно они примерно удваиваются для супружеских пар двоюродных сибсов. Если младенческая смертность в регионе высокая, то этот эффект слегка заметен, а если она низкая, то эффект кровного родства в виде врождённых пороков развития и хронических инвалидизирующих заболеваний очень заметен.

В популяциях с высокой частотой какой-либо болезни, в которых проводится диагностика носительства, возможен **отказ от браков гетерозиготных носителей.**

С возрастом (после 30–35 лет) повышается вероятность рождения ребёнка с хромосомной болезнью у женщин (*см.* главу 5) или некоторыми генными болезнями у мужчин (табл. 10.5).

Разница в возрасте отцов пробандов и в контрольной выборке составляет в среднем 5 лет. Причины этого явления не ясны, но для профилактики наследственных болезней эти факты надо принимать во внимание.

Таким образом, **окончание деторождения до 30–35 лет** является одним из факторов профилактики наследственных болезней. При планировании рождения 2–3 детей такой возрастной период вполне достаточен для большинства семей.

Таблица 10.5. Средний возраст (годы) отцов к моменту рождения детей с аутосомно-доминантными заболеваниями (спорадические случаи)

Болезни	Возраст отца	
	пробанда	в контрольной выборке
Синдром Марфана	36,6	29,8
Синдром Аперта	34,8	30,2
Нейрофиброматоз 1-го типа	34,2	30,7
Ахондроплазия	36,4	29,9
Синдром Ваарденбурга	34,8	29,9

Охрана окружающей среды

Наследственная изменчивость у человека постоянно пополняется новыми мутациями. Вновь возникающие спонтанные мутации определяют в целом до 20% всей наследственной патологии. Для некоторых тяжёлых доминантных форм новые мутации являются причиной 90% и более наследственных болезней. Наследственные болезни, обусловленные вновь возникшими мутациями, фактически не могут быть предсказаны. Они являются событиями, случайными и редкими для каждого гена.

Пока нет предпосылок вмешиваться в процесс спонтанного мутагенеза у человека, хотя интенсивные исследования антимутагенеза и антитератогенеза могут привести к созданию новых методов профилактики наследственных болезней и врождённых пороков развития.

Наряду со спонтанным мутагенезом у человека возможен индуцированный мутагенез (радиационный, химический, биологический). Универсальный характер индуцированного мутагенеза на всех уровнях организации наследственности для всех живых существ не вызывает сомнений. Естественно, что индуцированный мутагенез может служить дополнительным источником наследственных болезней. С точки зрения профилактики наследственных болезней он должен быть полностью исключен.

Необходимо подчеркнуть, что индуцированный мутационный процесс опасен в плане не столько индивидуального, сколько популяционного прогноза. Отсюда вытекает, что **исключение мутагенных факторов** из среды обитания человека является методом популяционной профилактики наследственных болезней.

Методы проверки внешних факторов на мутагенность разработаны и могут быть введены в гигиенические регламентации по охране окружающей среды. Этот вопрос очень важен, потому что мутагенные эффекты факторов окружающей среды проявляются не в экспонированной популяции, а в потомстве в нескольких поколениях.

К охране среды обитания человека относится также исключение из неё **факторов, вызывающих экогенетические патологические реакции**. Например, лицам с пигментной ксеродермой (гомозиготам) надо исключить контакт с ультрафиолетовыми лучами, лицам с недостаточностью ингибитора протеаз — с пылью, носителям мутации порфиринового гена — с барбитуратами и т.д.

МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ

Общие положения

Медико-генетическое консультирование — специализированный вид медицинской помощи является наиболее распространённым видом профилактики наследственных болезней.

Суть его заключается в определении прогноза рождения ребёнка с наследственной патологией на основе уточнённого диагноза, в объяснении вероятности этого события консультирующимся и помощи семье в принятии решения о деторождении.

Ещё в конце 20-х годов С.Н. Давиденков впервые в мире организовал медико-генетическую консультацию при Институте нервно-психиатрической профилактики. Он чётко сформулировал задачи и методы медико-генетического консультирования. Однако развитие данной области профилактики и генетики человека в целом затормозилось в 30-х годах практически во всех странах. Это было связано с тем, что в нацистской Германии для обоснования геноцида использовали генетические концепции и ввели насильственную стерилизацию как метод «оздоровления расы». Евгенические стерилизации широко проводились в США, Дании, Швеции и других странах. Во многом в связи с евгеникой и по политическим соображениям в Москве был закрыт Медико-генетический институт (1936).

Хотя в США медико-генетические консультации (кабинеты) начали организовываться уже в 40-х годах, действительно интенсивное развитие такой помощи в разных странах (в том числе в России и Германии) началось в 60–70-х годах. К этому времени уже сделан большой прорыв в изучении хромосомной патологии и наследственных болезней обмена веществ.

Термин **медико-генетическая консультация** определяет два понятия:

1) консультация врача-генетика как врачебное заключение;

2) специализированное учреждение здравоохранения (как самостоятельное, так и в составе объединения).

Показаниями для медико-генетического консультирования являются:

1) установленная или подозреваемая наследственная болезнь в семье в широком смысле слова;
   рождение ребёнка с врождённым пороком развития;
   задержка физического развития или умственная отсталость у ребёнка;
   повторные спонтанные аборты, выкидыши, мертворождения;
   выявление патологии в ходе просеивающих программ.
2) кровнородственные браки;
3) воздействие известных или возможных тератогенов в первые 3 мес беременности;
4) неблагополучное протекание беременности.

В принципе каждая супружеская пара должна пройти медико-генетическое консультирование до планирования деторождения (проспективно) и безусловно после рождения больного ребёнка (ретроспективно).

Функции врача-генетика

Врач-генетик выполняет две основные функции. Во-первых, он с помощью других узких специалистов **устанавливает диагноз**, используя при дифференциальной диагностике специальные генетические методы, и, во-вторых, **определяет прогноз здоровья будущего** (или уже родившегося) **потомства**. Перед врачом всегда возникают врачебные, генетические и деонтологические проблемы; на разных этапах консультирования преобладают то одни, то другие.

Медико-генетическая консультация состоит из **4 этапов**: диагностика, прогнозирование, заключение, совет. При этом необходимо откровенное и доброжелательное общение врача-генетика с семьёй больного.

Диагностика

Консультирование всегда начинается с уточнения диагноза наследственной болезни, поскольку точный диагноз является необходимой предпосылкой любой консультации. Лечащий врач, прежде чем направить пациента в медико-генетическую консультацию, должен с помощью доступных ему методов максимально уточнить диагноз и определить цель консультации. Если необходимо дополнительно применять генеалогический, цитогенетический, биохимические и другие специальные генетические методы (например, определить сцепление генов), то пациента направляют на медико-генетическую консультацию, и врач-генетик помогает лечащему врачу в постановке диагноза. Может возникнуть необходимость направления пациента или его родственников на дополнительные исследования. Со своей стороны врач-генетик может поставить перед другими специалистами (невропатологом, эндокринологом, ортопедом, офтальмологом и др.) конкретную задачу — распознать симптомы предполагаемой наследственной болезни у пациента или его родственников. Сам врач-генетик не может в полном объёме знать клиническую диагностику нескольких тысяч наследственных болезней.

На первом этапе консультирования перед врачом-генетиком возникает много сугубо генетических задач (генетическая гетерогенность болезни, унаследованная или вновь возникшая мутация, средовая или генетическая обусловленность данного врождённого заболевания и т.д.), к решению которых он подготавливается в процессе специализации.

Уточнение диагноза в медико-генетической консультации проводится с помощью генетического анализа, что и отличает врача-генетика от других специалистов. С этой целью генетик пользуется клинико—генеалогическим, цитогенетическим и молекулярно-генетическими методами, а также анализом сцепления генов, методами генетики соматических клеток. Из негенетических методов широко используются биохимические, иммунологические и другие параклинические методы, которые помогают постановке точного диагноза.

Клинико—генеалогический метод при условии тщательного сбора родословной даёт определённую информацию для постановки диагноза наследственной болезни. В тех случаях, когда речь идёт о ещё неизвестных формах, клинико-генеалогический метод позволяет описать новую форму заболевания. Если в родословной чётко прослеживается тип наследования, то консультирование возможно даже при неустановленном диагнозе. (Особенности использования клинико-генеалогического метода и его разрешающие возможности рассматривались выше.) В медико-генетической консультации указанный метод применяется во всех случаях без исключения.

Цитогенетическое исследование, как свидетельствует опыт работы многих консультаций, применяется не менее чем в 10% случаев. Это обусловлено необходимостью прогноза для потомства при установленном диагнозе хромосомной болезни и уточнением диагноза в неясных случаях при врождённых пороках развития. Со всеми этими проблемами часто встречаются в практике консультирования. Обследуют, как правило, не только пробандов, но и родителей.

Биохимические, иммунологические и другие параклинические методы не являются специфичными для генетической консультации, но применяются так же

широко, как и при диагностике ненаследственных болезней. При наследственных болезнях часто возникает необходимость применять те же тесты не только у пациента, но и у других членов семьи (составление биохимической или иммунологической «родословной»).

В процессе генетического консультирования часто возникает потребность в дополнительном параклиническом обследовании. В таких случаях больного или его родственников направляют в соответствующие специализированные учреждения.

В конечном счёте диагноз в медико-генетической консультации уточняется путём генетического анализа всех полученных сведений, в том числе (если это необходимо) данных о сцеплении генов или результатов исследования культивированных клеток. Для проведения генетического анализа врач-генетик должен быть высококвалифицированным специалистом в области медицинской генетики.

Прогноз для потомства

После уточнения диагноза определяют прогноз для потомства. Врач-генетик формулирует генетическую задачу, решение которой основывается либо на теоретических расчётах с использованием методов генетического анализа и вариационной статистики, либо на эмпирических данных (таблицы эмпирического риска). Отсюда ясно, что обычная медицинская подготовка врача общей практики не позволяет ему квалифицированно сделать такой прогноз. Ошибка врача при неправильном прогнозе для семьи может быть роковой: может повторно родиться тяжелобольной ребёнок либо семья необоснованно откажется от деторождения.

Когда применяется пренатальная диагностика, снимается необходимость решения генетической задачи. В таких случаях не прогнозируется рождение ребёнка с болезнью, а диагностируется заболевание у плода.

Заключение медико-генетического консультирования и советы родителям

Заключение медико-генетического консультирования и советы родителям, как два последних этапа, могут быть объединены. Письменное заключение врача-генетика обязательно для семьи, потому члены семьи могут возвратиться к обдумыванию ситуации. Наряду с этим необходимо устно в доступной форме объяснить смысл генетического риска и помочь семье принять решение.

Заключительные этапы консультирования требуют самого пристального внимания. Как бы ни совершенствовались методы расчёта риска (эмпирического или теоретического), как бы полно ни внедрялись достижения медицинской генетики в работу консультаций, нельзя получить правильный эффект консультирования, если пациенты неправильно поймут объяснение врача-генетика. Может помочь и контакт с семейным врачом, которому супруги особенно доверяют, поэтому очень важна согласованность действий семейного (лечащего) врача и врача-генетика. Так, например, даже при установленном в пренатальном периоде диагнозе у плода не все женщины принимают решение

о прерывании беременности. При тяжёлых хромосомных болезнях (трисомии 13, 18, 21) 83% женщин прерывают беременность, при пороках нервной трубки — 76%, при синдроме Тёрнера — 70%, при других формах хромосомных аномалий — 30%.

Для достижения цели консультации при беседе с пациентами следует учитывать уровень их образования, социально-экономическое положение семьи, структуру личности и взаимоотношения супругов. Многие пациенты не подготовлены к восприятию информации о наследственных болезнях и генетических закономерностях. Одни склонны чувствовать вину за случившееся несчастье и страдают от комплекса неполноценности, другие вполне серьёзно доверяют прогнозам, основанным на «рассказах знакомых», третьи приходят в консультацию с нереальными запросами или ожиданиями в связи с неправильной осведомлённостью о возможностях генетической консультации (в том числе иногда от лечащих врачей). При этом необходимо иметь в виду, что почти все консультирующиеся супруги хотят иметь ребёнка (иначе бы они не обращались за консультацией). Это значительно повышает профессиональную ответственность и лечащего врача, и врача-генетика. Каждое неточное слово может интерпретироваться в том «направлении», в котором настроены супруги. Если супруги сильно опасаются иметь больного ребёнка и, естественно, хотят иметь здорового, то каждая неосторожная фраза врача об опасности усиливает этот страх, хотя на самом деле риск может быть небольшим. Иногда, наоборот, желание иметь ребёнка настолько сильное, что даже при большом риске супруги принимают решение о деторождении, потому что врач сказал о некоторой вероятности рождения здорового ребёнка.

Толкование риска должно быть приспособлено к каждому случаю индивидуально. В одних случаях следует говорить о 25% шансов иметь больного ребёнка, в других — о 75% вероятности рождения здорового ребёнка. Однако всегда нужно убедить супругов в случайном распределении наследственных факторов, чтобы у них исчезло чувство собственной вины за рождение больного ребёнка. Иногда это чувство бывает очень сильным.

На медико-генетическую консультацию целесообразно направлять супругов не раньше чем через 3–6 мес после постановки диагноза наследственной болезни, так как в этот период происходит адаптация к возникшей ситуации в семье, а раньше какая-либо информация о будущих детях воспринимается плохо.

Тактика врача-генетика в помощи пациентам в принятии решения окончательно не определена. Безусловно, она зависит от конкретной ситуации. Хотя решение принимают сами пациенты, поведение врача может быть разным: 1) роль врача в принятии решения семьёй может быть активной; 2) роль врача должна сводиться только к объяснению смысла риска. По нашему мнению, врач-генетик и лечащий врач (особенно семейный) должны помогать советом в принятии решения, так как при существующем уровне знаний в области генетики у населения консультирующимся трудно принять адекватное решение самостоятельно.

Медицинские задачи консультирования решаются легче, чем социально-этические проблемы. Например, не вызывает сомнения, что чем тяжелее наследственная болезнь, тем настоятельнее врач должен рекомендовать отка-

заться от деторождения. Однако при одной и той же болезни, при одной и той же вероятности рождения больного ребёнка разная обстановка в семье (обеспеченность, взаимоотношения супругов и др.) требует различных подходов к объяснению риска. **В любом случае принятие решения о деторождении остаётся за семьёй.**

Организационные вопросы

При организации медико-генетических консультаций как структурных подразделений нужно опираться на сложившуюся в стране систему здравоохранения и учитывать степень развития медицины в целом, в том числе уровень знаний генетики у врача. Консультации функционируют как составное звено системы медицинской помощи населению.

В большинстве зарубежных стран с развитым здравоохранением система консультирования является трёхступенчатой: 1) прогноз для потомства в простых случаях определяется семейным врачом; 2) более сложные случаи «попадают» к врачу-генетику, работающему в крупном медицинском центре; 3) консультирование при сложных генетических ситуациях осуществляется в специальных генетических консультациях. Для реализации этой в целом эффективной системы необходимо, чтобы каждый семейный или лечащий врач хорошо понимал клиническую генетику и уровень медицинской помощи населению был высоким.

Медико-генетические консультации как структурные подразделения лечебно-профилактических учреждений могут быть как общепрофильными, так и специализированными.

Анализ контингента обращающихся в **консультацию общего профиля** по «нозологическому принципу» показывает, что пробанды имеют самую различную патологию. Поскольку работа по уточнению диагноза в консультации имеет большой удельный вес, разнообразный профиль заболеваний пробандов вызывает необходимость привлекать к обследованию разными специалистами и пробандов, и родственников. В этой связи наиболее целесообразно генетические консультации создавать на базе крупных многопрофильных лечебно-профилактических учреждений республиканского или областного подчинения. Больной и его родственники в этом случае имеют возможность получить консультацию у специалистов и при необходимости смогут госпитализироваться. Кроме того, консультация должна иметь возможность направлять на специализированное (томография, исследование гормонального профиля и др.) обследование в другие учреждения, если больница, на базе которой функционирует консультация, не располагает такими возможностями. Тесный контакт с другими отделениями и правильная их соподчиненность являются важным принципом работы медико-генетической консультации общего профиля.

Специализированные медико-генетические консультации могут быть организованы при крупных специализированных больницах, в которых врач-генетик приобретает опыт консультирования по наследственным болезням одного профиля. В трудных случаях из консультации общего профиля больные должны направляться в специализированную консультацию.

Две консультации — общего профиля и специализированные могут функционировать параллельно, не подменяя друг друга и не находясь в соподчинении.

В штат консультации общего профиля должны входить врачи-генетики, цитогенетики и биохимики-генетики. Врач-генетик, ведущий приём населения, должен иметь всестороннюю генетическую подготовку, так как ему приходится решать самые разнообразные генетические задачи. Специфика работы врача-генетика заключается в том, что объектом его исследования является семья, а пробанд — лишь «отправное» лицо в этом исследовании. Любая консультация требует сбора сведений о родственниках, а иногда и их обследования. Заключение врача-генетика о повторном риске заболевания предназначается непосредственно семье, обратившейся за помощью, поэтому смысл заключения надо разъяснять в доступной форме (нередко нескольким членам семьи). Все это занимает гораздо больше времени, чем приём больного любым другим специалистом. На первичный осмотр пробанда и его родителей, а также на сбор семейного анамнеза требуется от 1 до 1,5 ч. Повторная консультация (письменное заключение, его объяснение в доступной форме, помощь в принятии решения) занимает в среднем 30 мин. Таким образом, один врач-генетик в течение рабочего дня может принять не более 5 семей.

Из всех специальных исследований наибольшая потребность возникает в цитогенетических анализах (в среднем одно исследование на одну семью). Большая потребность в применении цитогенетического метода обусловлена направлением на медико-генетическую консультацию прежде всего пациентов с хромосомной патологией, врождёнными пороками развития и акушерской патологией. При этом, как правило, обследуется не один человек, а два или три.

В биохимических исследованиях нуждаются около 10% обратившихся в консультацию. Это довольно высокая цифра. Однако при большом разнообразии наследственных болезней обмена веществ повторное применение одних и тех же биохимических методов в консультации будет очень редким, поэтому в крупных городах наиболее целесообразно создавать специализированные биохимические лаборатории, обладающие широкими методическими возможностями для обследования больных с разнообразными нарушениями обмена веществ.

В самой медико-генетической консультации проводится **просеивающая диагностика** (такие методы «приспособлены» для широкой практики) без уточняющего этапа, о котором сказано выше.

Таким образом, генетическая консультация как структурное подразделение представляет собой звено поликлинической службы, состоящее из кабинета врача-генетика, процедурной (взятие крови) и лаборатории для проведения цитогенетических и просеивающих биохимических исследований. Клинические, параклинические, молекулярно-генетические, биохимические, иммунологические и другие исследования проводятся в специализированных лабораториях и лечебно-профилактических учреждениях, к которым прикреплена консультация. Наличие таких консультаций в больницах не исключает организации высокоспециализированных медико-генетических центров со всеми необходимыми подразделениями.

Анализ обращаемости в медико-генетическую консультацию

До сих пор только незначительное число семей (не более 10%), которым требуется совет врача-генетика, обращается за такой специализированной помощью. При этом более 50% направленных на консультацию лиц имеют неправильные показания для её проведения. Это несоответствие между потенциальной потребностью в консультировании и реальным обращением за ним связано с двумя обстоятельствами: 1) недостаточным уровнем медико-генетических знаний у врачей и населения; 2) недостаточным пониманием организаторами здравоохранения значения медико-генетического консультирования как метода профилактики наследственных болезней.

Поскольку основным проводником идеи медико-генетического консультирования является врач общей практики, от его медико-генетических знаний и понимания задач консультаций зависит формирование контингента пациентов, нуждающихся в медико-генетической консультации. Осведомленность населения по вопросам наследственных болезней также является немаловажным фактором обращаемости в медико-генетическую консультацию. Однако обоснованность обращений целиком зависит от компетентности врача.

Соотношение пациентов, направленных врачами и самостоятельно обратившихся в консультацию, сильно колеблется. В разных консультациях доля самостоятельно обратившихся составляет от 10 до 80%. Это зависит от того, на кого (врачей или население) была направлена пропаганда, которая к тому же в значительной мере определяет и обоснованность обращений, т.е. точный диагноз и правильные показания для проведения консультации.

Распределение обратившихся в консультацию по группам заболеваний должно соответствовать относительной частоте таких болезней в популяциях человека. Однако анализ обращаемости по «нозологическому принципу» в консультациях разных стран показывает отклонения от теоретически ожидаемого распределения.

Самыми многочисленными группами во всех консультациях являются семьи, имеющие детей с хромосомными болезнями, врождёнными пороками развития и нервно-психическими заболеваниями.

Социальная характеристика пациентов в разных консультациях однотипна. В большинстве случаев пациенты имеют высшее образование и хорошо обеспечены. Мотивами для обращения в консультацию являются желание иметь здорового ребёнка (около 90% опрошенных) и желание вылечить больного ребёнка (около 10% случаев). В 50% семей отмечаются конфликтные взаимоотношения супругов.

Эффективность медико-генетических консультаций

Целью генетического консультирования в общепопуляционном смысле является снижение груза патологической наследственности, а цель отдельной консультации — помощь семье в принятии правильного решения по вопросам планирования семьи, лечения и прогноза здоровья больного. Следовательно, критерием эффективности медико-генетического консультирования в

широком смысле служит изменение частоты патологических генов, а отдельной консультации — изменение поведения супругов, обращающихся в консультацию по вопросам деторождения.

При широком внедрении медико-генетического консультирования может быть достигнуто некоторое уменьшение частоты наследственных болезней, а также смертности (особенно детской). Главный итог медико-генетического консультирования — моральный для тех семей, в которых не родились больные дети или в которых родились здоровые дети. Расчёты показывают, что из каждых 100 проконсультированных семей в 3—5 не рождаются больные дети (без консультации они бы родились), несмотря на то что 25—30% проконсультированных не следуют совету врача-генетика. Если бы лечащие (или семейные) врачи помогли супругам следовать таким рекомендациям, то эффективность медико-генетического консультирования была бы ещё выше.

Популяционные эффекты медико-генетического консультирования выражаются в изменении частоты патологических аллелей. Этот показатель изменится мало, потому что основной вклад в частоту генов в популяциях вносят гетерозиготные носители, а частота последних в результате консультирования практически не изменится. Если консультируемые будут следовать советам врача-генетика, то уменьшится только число гомозиготных носителей. Снижение частоты тяжёлых доминантных болезней в популяциях в результате медико-генетического консультирования не будет существенным, потому что 80—90% из них являются результатом новых мутаций.

Кабинеты медико-генетического консультирования должны быть организованы во всех областных и крупных городских больницах. Стабильности в этом виде помощи в нашей стране пока нет из-за тяжёлого экономического положения здравоохранения. Объём медико-генетического консультирования, безусловно, зависит от уровня медицинской помощи в стране.

При развитом здравоохранении реальные потребности в медико-генетическом консультировании достаточно большие. Например, всем семьям, родившим детей с врождённой и наследственной патологией (их около 5%), требуется медико-генетическая помощь. Следовательно, в России это число на 1 200 000 родов в год будет равно 60 000. В медико-генетическом консультировании нуждаются женщины, рожающие в возрасте старше 35 лет. В год в России рожают более 50 000 женщин старше 35 лет. Другие расчёты консультаций по поводу ранних форм сердечно-сосудистых заболеваний, раковых семей, нервных, психических и других болезней показывают, что каждая 5—10-я семья нуждается в общем или специализированном медико-генетическом консультировании.

ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Общие вопросы

Выше отмечалось, что элиминация эмбрионов и плодов является одним из методов вторичной профилактики наследственных болезней. Естественно, что прерывание беременности с целью предупреждения этих болезней у потом-

ства возможно только при условии пренатальной диагностики в положенные сроки (до 22 нед беременности).

Пренатальная диагностика наследственных болезней — комплексная, быстро развивающаяся область медицины, использующая и УЗИ, и оперативную технику (хорионбиопсия, амнио- и кордоцентез, биопсия мышц и кожи плода), и лабораторные методы (цитогенетические, биохимические, молекулярно-генетические). Забота семьи о здоровье будущего ребёнка (а иногда и необоснованная обеспокоенность) ставит перед врачом задачу оценки не только генетических и средовых факторов риска исхода беременности (медико-генетическая консультация), но и возможностей пренатальной диагностики.

При организации и развитии системы пренатальной диагностики должны выполняться следующие условия.

1. Риск осложнений беременности после пренатальной диагностики не должен превышать риск диагностируемого заболевания.

2. Врачи, определяя показания к пренатальной диагностике, должны знать вероятности ложноположительных и ложноотрицательных диагнозов, или, другими словами, должны хорошо знать ограничения метода.

3. Пренатальная диагностика должна включать два этапа. Первый этап — выявление и отбор женщин (точнее, семей) с повышенным риском неблагополучного в генетическом плане исхода беременности при медико-генетическом консультировании или первичном обследовании беременных, в том числе с использованием методов просеивающей диагностики. Второй этап — уточняющая пренатальная диагностика. Какие бы методы уточняющей диагностики ни использовались (инвазивные или неинвазивные, лабораторные, дорогостоящие, трудоёмкие), анализы проводятся только у женщин с факторами риска.

4. Группа специалистов по пренатальной диагностике (акушер-гинеколог, врач-генетик, врач лаборант-генетик) должна знать диагностические ограничения метода не вообще, а в их собственной лаборатории. Например, отделение располагает ультразвуковой техникой, возможностью взятия образцов тканей и клеток плода. Однако соответствующая лабораторная диагностика может быть недоступной или ограниченной.

5. Группа специалистов должна строго соблюдать стандарты определения показаний и выполнения для процедур и лабораторных анализов, осуществлять текущий контроль качества работы, а также иметь статистику исходов беременностей и расхождений диагнозов (контроль после абортов или после рождения).

Важность соблюдения всех перечисленных условий для системы пренатальной диагностики в каждом учреждении диктуется не только медицинскими, но и деонтологическими соображениями: все эти вопросы особенно обостряются в семье в ожидании ребёнка.

Методы пренатальной диагностики можно разделить на три группы: просеивающие, неинвазивные, инвазивные (с последующей лабораторной диагностикой). Для каждого метода есть свои показания и противопоказания, разрешающие возможности, осложнения. Выбор метода и вся тактика пренатальной диагностики должны быть строго индивидуализированы в соответствии с конкретной ситуацией в семье и в зависимости от состояния беременной.

Просеивающие методы

К ним относятся методы, которые позволяют выделить женщин, имеющих повышенный риск рождения ребёнка с наследственной или врождённой болезнью. Эти методы должны быть доступными и недорогими.

Безусловно, медико-генетическое консультирование семей «просеивает» их на предмет пренатальной диагностики. Оптимальным вариантом «просеивания» с целью профилактики наследственной патологии путём пренатальной диагностики явилось бы медико-генетическое консультирование с проведением генеалогического анализа всех семей, планирующих деторождение. В этом случае, по-видимому, около 10% женщин попали бы в группу, подлежащую более глубокому обследованию. При медико-генетическом консультировании женщины направляются на пренатальную диагностику по следующим показаниям: возраст 35 лет и старше (для мужчин — 45 лет и старше), наличие в семье или в популяции пренатально выявляемой наследственной болезни, неблагоприятный акушерский анамнез (повторные спонтанные прерывания беременности или рождение ребёнка с врождёнными пороками развития), сахарный диабет, эпилепсия, инфекции у беременной, лекарственная терапия, тератогенные факторы.

К просеивающим лабораторным методам, определяющим необходимость пренатальной диагностики, относятся:

- определение в сыворотке крови беременной веществ, получивших название сывороточных маркёров матери: 1) концентрации α-фетопротеина (АФП); 2) уровня хорионического гонадотропина человека (ХГЧ); 3) уровня несвязанного эстриола; 4) ассоциированного с беременностью плазменного белка-А; 5) сывороточного активина-А;
- выделение клеток или ДНК плода из организма матери.

АФП является белком, вырабатываемым печенью плода во внутриутробном периоде. Его содержание меняется в течение беременности. В каждой лаборатории должны быть установлены нормы в медианном выражении содержания белка для каждой недели беременности, потому что концентрации АФП колеблются у разных рас и в различных географических зонах, причём распределение значений концентраций не подчиняется закону нормального распределения. Этот метод позволяет заподозрить врождённые дефекты нервной трубки и брюшной стенки. При такой патологии концентрация АФП в сыворотке крови беременной существенно выше нормы (рис. 10.2).

Поскольку в некоторых популяциях аномалии развития нервной трубки встречаются в несколько раз чаще, чем в среднем в мире, в таких популяциях необходимо определять концентрацию АФП у всех беременных. Показанием к данному исследованию является также «отягощённая» родословная, т.е. наличие в ней больного с аномалией нервной трубки в пределах III степени родства по обеим линиям супругов.

Концентрация АФП снижена в крови женщин, вынашивающих плод с болезнью Дауна (рис. 10.3).

Механизм этой ассоциации неясен, но наличие ассоциации не вызывает сомнений. Такое обследование в группах низкого риска позволяет выявить до 20% случаев болезни Дауна.

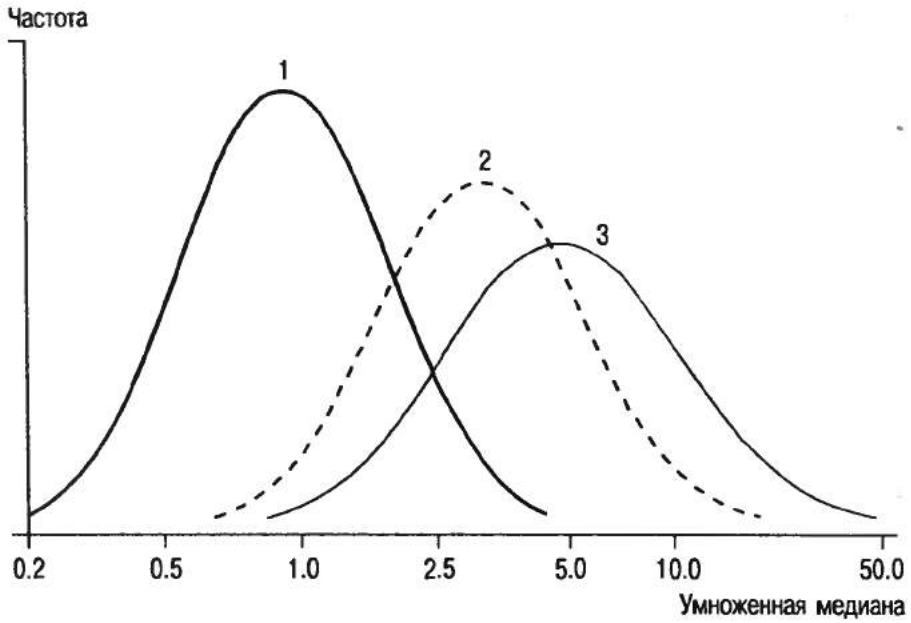


Рис. 10.2. Концентрация (по оси абсцисс) АФП в сыворотке крови беременной при вынашивании нормального плода и плода с врожденным дефектом нервной трубки. 1 — непоражённые; 2 —открытая *spina bifida*; 3 — анэнцефалия.

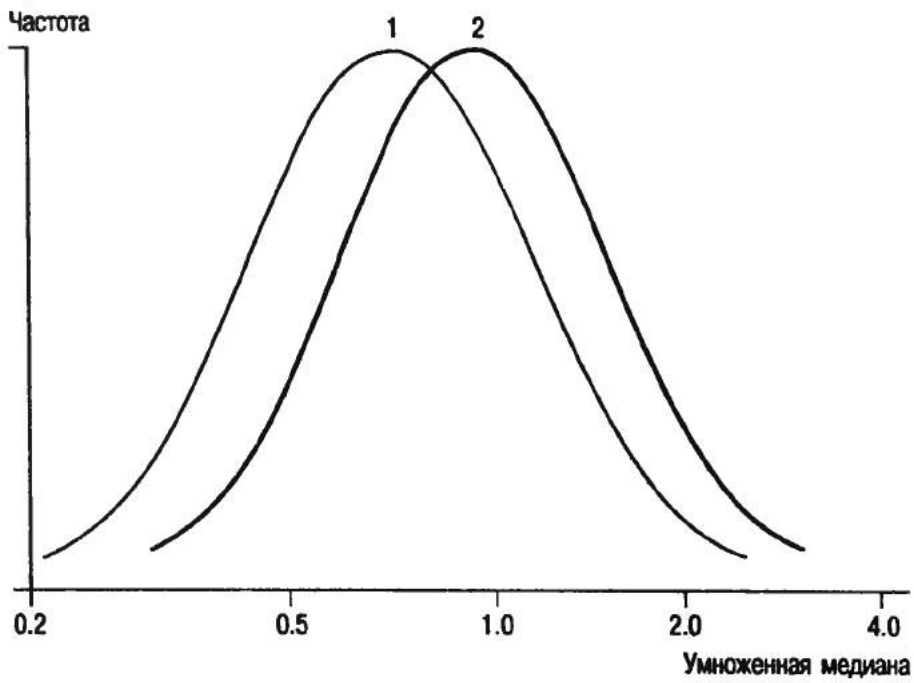


Рис. 10.3. Концентрация (по оси абсцисс) АФП в сыворотке крови беременной при вынашивании плода с болезнью Дауна. 1 — болезнь Дауна; 2 — непоражённые.

Медицинских противопоказаний для определения концентрации АФП нет. В случае обнаружения изменённого уровня АФП женщина направляется на дополнительное исследование. Если концентрация белка повышена, то для уточнения диагноза аномалии нервной трубки проводятся подробное УЗИ и определение концентрации АФП в амниотической жидкости. Если концентрация белка понижена, то назначается цитогенетическое исследование клеток (амниоцитов или лимфоцитов) плода.

Повысить эффективность просеивающей диагностики болезни Дауна позволяет дополнительное к АФП определение уровня ХГЧ в сыворотке крови будущей матери. В норме содержание ХГЧ уменьшается до низких цифр после I триместра беременности. В то же время у 68% женщин, вынашивающих плод с хромосомной болезнью, этот показатель остаётся повышенным до рождения ребёнка. Медиана концентрации ХГЧ при синдроме Дауна повышена в 2 раза и более (рис. 10.4). Ложноположительные результаты получают редко.

Введение в просеивающую программу определения содержания неконъюгированного эстриола в сыворотке крови беременной ещё более расширяет диагностические возможности метода, правда, при этом существенно увеличивается относительное число ложноположительных ответов. Уровень этого гормона значительно ниже при вынашивании плода с болезнью Дауна (рис. 10.5).

Наибольшие диагностические возможности открываются при комбинации трёх описанных тестов (рис. 10.6).

В последние годы активно обсуждается возможность использования и некоторых других сывороточных маркёров матери (ассоциированного с беременностью плазменного белка-А и активина-А), изменение которых также тесно коррелирует с наличием трисомий у плода уже в I триместре.

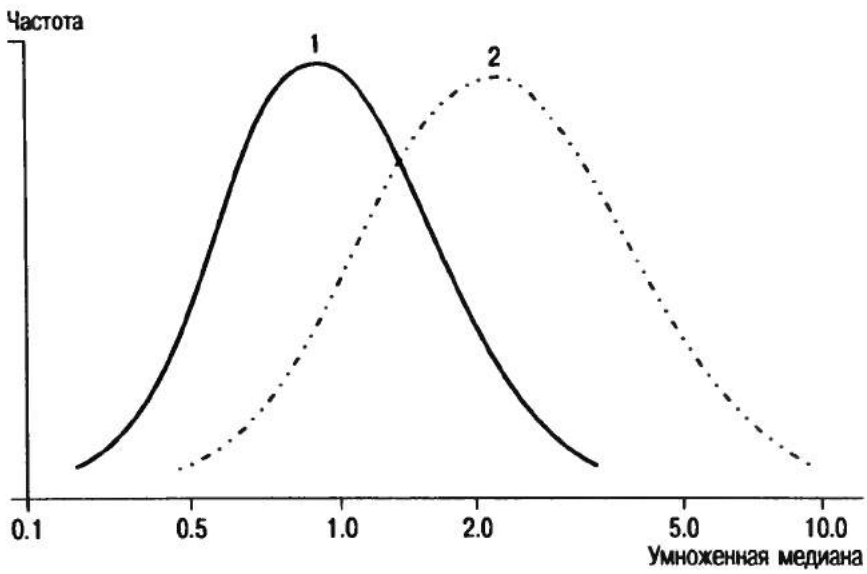


Рис. 10.4. Концентрация (по оси абсцисс) ХГЧ в сыворотке крови беременной при вынашивании плода с болезнью Дауна. 1 — непоражённые; 2 — болезнь Дауна.

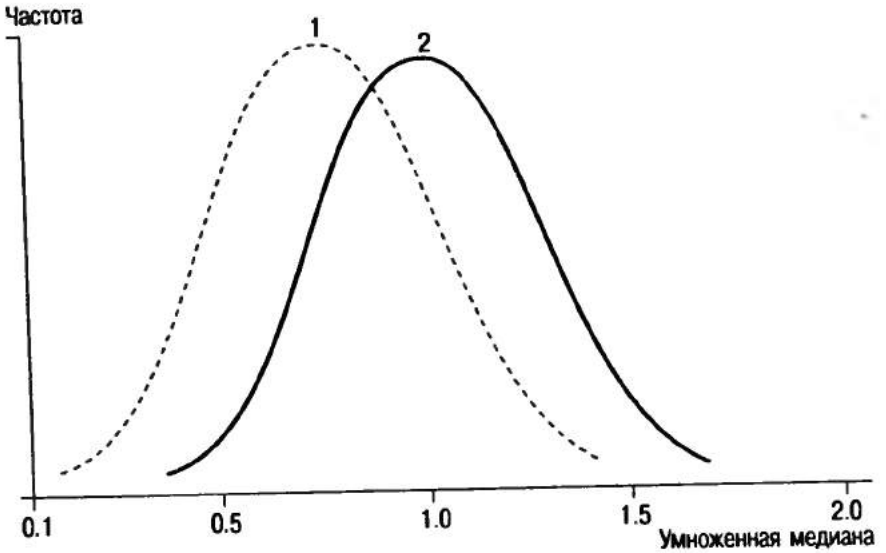


Рис. 10.5. Концентрация (по оси абсцисс) неконъюгированного эстриола в сыворотке крови беременной при вынашивании плода с болезнью Дауна. 1 — болезнь Дауна; 2 — непоражённые.

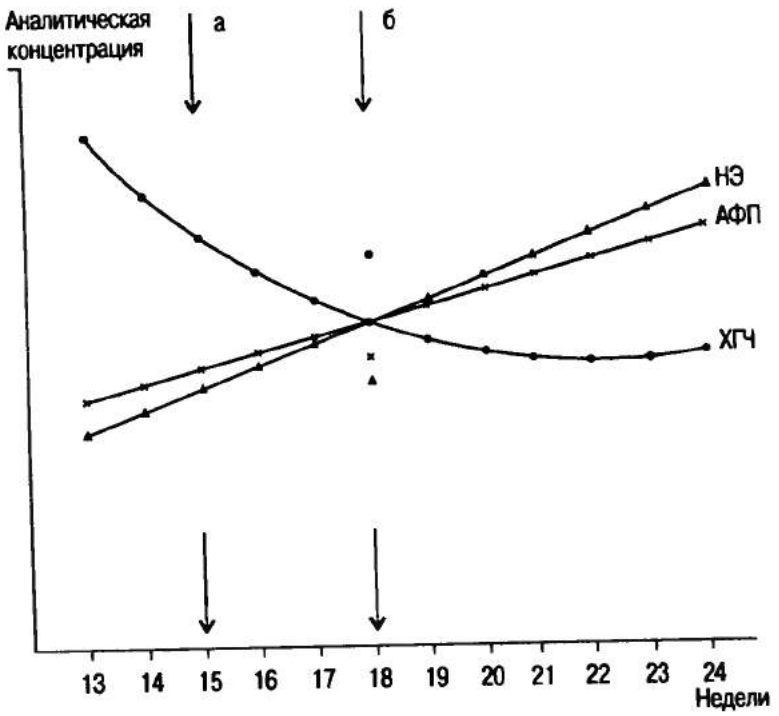


Рис. 10.6. Комбинация результатов просеивающей биохимической диагностики врожденных аномалий нервной трубки и болезни Дауна. а — низкий риск; б — высокий риск. По оси ординат — аналитическая концентрация; по абсциссе — срок беременности.

Компьютерные программы позволяют сопоставлять результаты и использовать полученные показатели с достаточной степенью достоверности.

В кровотоке женщины во время беременности постоянно обнаруживаются конгломераты клеток плодного происхождения. Эти клетки могут быть выделены из крови (для этого берут 8–10 мл венозной крови) и использованы для целей пренатальной диагностики. Известен метод, позволяющий осуществлять пренатальную диагностику (в частности, определение пола плода) по крови матери с высокой степенью точности и воспроизводимости. Для этого производится предварительное обогащение крови матери плодными клетками с помощью флюоресцентно-активируемой клеточной сортировки (*FACS*). Клеточная сортировка обычно осуществляется с активацией флюоресценции на нескольких длинах волн. Анализ материала после сортировки проводится с применением методов ПЦР или *FISH*. Данный метод позволил установить значительный разброс в количестве плодных клеток, циркулирующих в крови женщин. Оказалось, что на одну клетку плода может приходиться от нескольких тысяч до сотен тысяч и даже миллионов материнских клеток. Это объясняет предшествующие неудачи при попытках неинвазивного определения пола цитогенетическими методами.

Хотя возможность достоверного неинвазивного пренатального определения патологии или пола по периферической крови посредством предварительного обогащения клеток с помощью *FACS* сомнению не подвергается, применение этого метода не выходит за пределы научных исследований по причине его дороговизны. Для применения в клинике делаются попытки изменения способа предварительного обогащения плодных клеток, например посредством применения магнитоактивируемой клеточной сортировки (*MACS*), а также попытки разработки хорошо воспроизводимых методов, позволяющих вообще отказаться от предварительного обогащения плодного материала.

Помимо попыток по выявлению плодного материала в кровотоке матери, проводится разработка воспроизводимых методов диагностики по клеткам плода, которые, как предполагается, могут обнаруживаться в цервикальном канале женщины. Материал для подобного анализа получают путём взятия мазков, аспиратов, смывов. Несмотря на наличие обнадеживающих результатов, возможность подобной диагностики остаётся пока открытой и является предметом дискуссий.

Неинвазивные методы

В данном случае речь идёт о методах обследования плода без оперативного вмешательства. В настоящее время к ним относится фактически только УЗИ. Радио- или рентгенография применялась 20–30 лет назад (да и то не очень широко) на начальных этапах пренатальной диагностики. В последние годы постепенно становится возможным применение с целью визуализации плода метода МРТ, но, несмотря на высокую разрешающую способность метода, его ценность значительно снижается из-за небольшой скорости формирования изображения, исчисляемое секундами и десятками секунд, что вследствие подвижности плода может приводить к неверным результатам. УЗИ позволяет

Таблица 10.6. Врождённые пороки развития, диагностируемые с помощью УЗИ

Система или орган	Порок
ЦНС	Анэнцефалия, *spina bifida*, голопрозэнцефалия, энцефалоцеле
Конечности	Редукционные пороки, тяжёлые формы карликовости с укорочением конечностей, олиго- и полидактилии, тяжёлый несовершенный остеогенез
Сердечно-сосудистая система	Разнообразные пороки сердца и крупных сосудов
Мочеполовая система	Агенезия почек, поликистоз почек, удвоение почки, выраженные гидронефрозы, опухоли яичников
ЖКТ	Атрезия двенадцатиперстной кишки, дефекты передней брюшной стенки, диафрагмальная грыжа
Лёгкие	Кистозно-аденоматозная мальформация лёгких

выявить как врождённые пороки развития, так и функциональное состояние плода и его провизорных органов (плаценты, пуповины, оболочек). Сроки проведения УЗИ в России определены приказом Министерства здравоохранения. Это 10–13, 20–22 и 30–32-я недели беременности. УЗИ можно также использовать для выявления задержки роста эмбриона или плода начиная с 6–8-й недели беременности.

УЗИ может применяться и как просеивающий, и как уточняющий метод. В некоторых странах УЗИ проводят всем беременным. Это позволяет предупредить рождение 2–3 детей с серьёзными врождёнными пороками развития у 1000 новорождённых, что составляет примерно 30% всех детей с такой патологией.

Для проведения детального повторного УЗИ как уточняющей диагностической процедуры можно выделить следующие показания.

1. Выявление отклонений (маркёров патологии) или пороков развития плода в ходе просеивающего УЗИ.
2. Несоответствие размеров плода сроку беременности.
3. Рождение предыдущего ребёнка с врождёнными пороками развития.
4. Наличие у женщины болезней (сахарный диабет, эпилепсия, алкоголизм и др.), повышающих риск рождения ребёнка с врождёнными пороками развития.
5. Воздействие тератогенного фактора (радиация, химические вещества, инфекции) в первые 10 нед беременности.
6. Наличие врождённых пороков развития у кого-либо из супругов (или у родственников I–III степени родства по линиям обоих супругов).

Неполный перечень врождённых пороков развития, диагностируемых с помощью УЗИ до 80–90% случаев, представлен в табл. 10.6. Диапазон перечисленных пороков, распознаваемых с помощью этого метода, достаточно широк. Этими сведениями должен владеть каждый врач.

Инвазивные методы

Первоначально к инвазивным методам относилась только фетоскопия, проводимая с помощью волоконной или стеклянной оптики. Теперь инвазивными методами получают клетки и ткани эмбриона, плода и провизорных органов в любом периоде беременности. Разработка методов взятия материала сти-

мулировалась появлением более совершенных методов лабораторной диагностики наследственных болезней. Совершенствование инвазивных методов шло и продолжает идти в нескольких направлениях: более раннее получение образцов для исследования, более широкий спектр образцов, более безопасные для беременности и здоровья плода методы взятия образцов.

К настоящему времени в мировой практике имеется достаточный опыт (сотни тысяч обследованных) по применению следующих инвазивных методов: хорион- и плацентобиопсия, получение амниотической жидкости (амниоцентез), биопсия тканей плода, взятие крови плода (кордоцентез).

Хорион- и плацентобиопсия

Хорион- и плацентобиопсия применяются для получения небольшого количества ворсин хориона или кусочков плаценты в период с 7-й по 16-ю неделю беременности. Процедура осуществляется трансабдоминально или трансцервикально под контролем УЗИ (рис. 10.7 и 10.8). Принципиальной разницы между показаниями для применения этих двух способов биопсии нет. Эффективность процедуры зависит от того, каким методом специалист владеет лучше. Хотя по оперативной технике хорионбиопсия относится к простым операциям, необходимы достаточный опыт и постоянное его подкрепление. Хорошие результаты отмечаются у акушеров, делающих не менее 200–400 хорионбиопсий в год. Неудачи взятия образцов ткани хориона составляют 1%. На основе большого материала (несколько миллионов) сделаны выводы об осложнениях

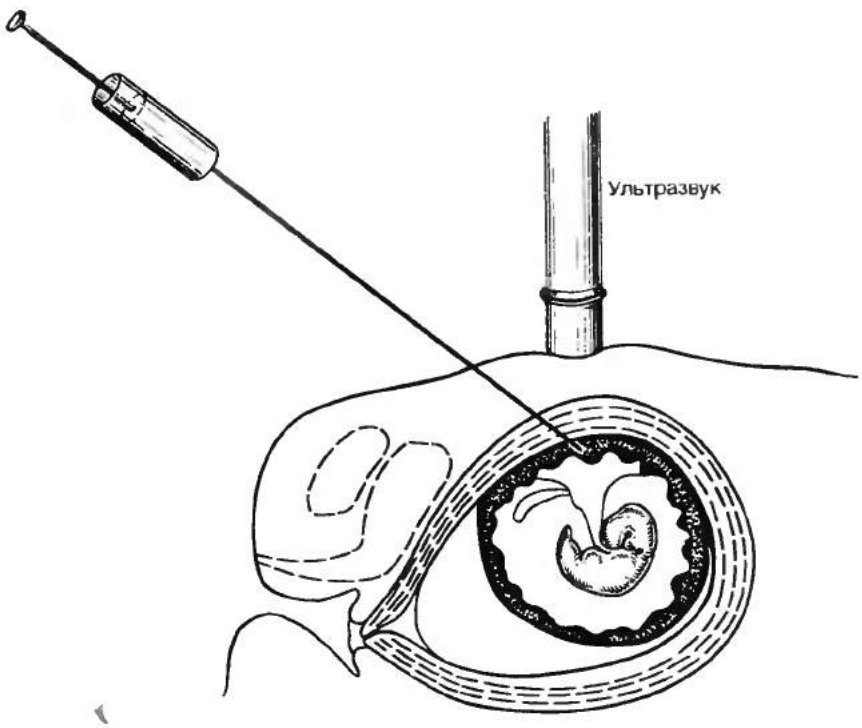


Рис. 10.7. Трансабдоминальная хорион- или плацентобиопсия.

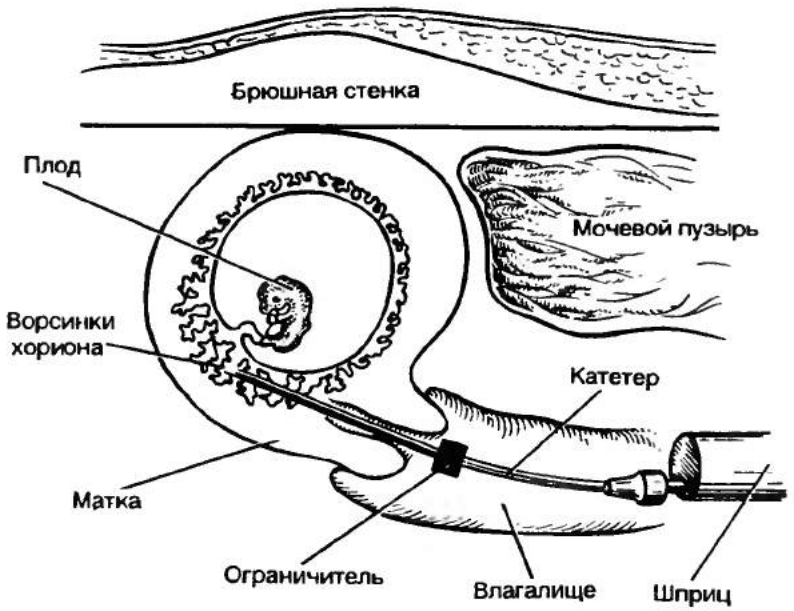


Рис. 10.8. Трансцервикальная хорион- или плацентобиопсия.

после хорионбиопсии. После трансцервикальной хорионбиопсии примерно у 10% женщин отмечается небольшое кровотечение, очень редко — маточная инфекция, после трансабдоминального способа сокращения мускулатуры матки отмечаются у 2,5% женщин.

Одним из осложнений хорионбиопсии является спонтанный аборт (выкидыш). Общие потери плодов после хорионбиопсии составляют в среднем 2,5—3%. Не все эти потери обусловлены самой процедурой: в эту величину входит и частота спонтанных выкидышей. Собственно хорионбиопсия индуцирует, очевидно, 1%, но не более 2% случаев преждевременного прерывания беременности.

Каких-либо нарушений плаценты, роста плода, появления врождённых пороков развития и увеличения перинатальной смертности после хорионбиопсии не наблюдается. В некоторых центрах отмечено, что ранняя хорионбиопсия (в срок до 8 нед беременности) может индуцировать поперечные врождённые ампутации конечностей, так называемые редукционные пороки. В связи с этим (с 1992 г.) хорионбиопсию рекомендуется проводить после 8-й недели беременности, а плацентобиопсию — после 11-й недели.

Образцы хориона (ворсины) подлежат лабораторной (цитогенетической, молекулярно-генетической, биохимической) диагностике наследственных болезней. При аспирации ворсин хориона в материал могут попадать клетки децидуальной оболочки матки, что может приводить к диагностическим ошибкам. Считается, что в 4% случаев лабораторная диагностика биоптатов хориона даёт ложноположительные результаты (например, в 1,5% анализов отмечается хромосомный мозаицизм, который является мозаицизмом хориона, а не эмбриона), а иногда (хотя и крайне редко) — ложноотрицательные результаты. Точность анализов во многом зависит от квалификации врача лаборанта-генетика.

Амниоцентез

Амниоцентез, или прокол плодного пузыря, с целью получения околоплодной жидкости и находящихся в ней слущенных клеток амниона и плода используется для пренатальной диагностики с начала 70-х годов. Уже накоплен огромный опыт проведения этой процедуры. Диагностическая значимость метода не вызывает сомнений. Обычно эта процедура осуществляется на 15–18-й неделе беременности. Ранний амниоцентез проводят на 12–15-й неделе беременности. Риск осложнений беременности при амниоцентезе меньше, чем при хорионбиопсии. По данным некоторых авторов, он совсем незначительный (0,2%). По этой причине во многих центрах пренатальной диагностики предпочитают делать амниоцентез, а не хорионбиопсию. В случае неудавшегося анализа хорионбиоптатов пренатальная диагностика повторяется с помощью амниоцентеза.

Амниоцентез делают через переднюю брюшную стенку матери под контролем УЗИ (рис. 10.9). Чрезвлагалищный амниоцентез возможен, но такой подход применяется редко. Из амниотической полости извлекают 3–30 мл жидкости.

Предлагавшееся ранее биохимическое и вирусологическое исследование амниотической жидкости малоинформативно для пренатальной диагностики. Из биохимических показателей жидкости только концентрация АФП является диагностически значимой. Уровень АФП существенно повышается при аномалиях нервной трубки и дефектах передней брюшной стенки.

Основным источником диагностического материала при амниоцентезе являются клетки. Их обязательно надо культивировать (на это затрачивается 2–4 нед) и для цитогенетических, и для биохимических исследований. Только молекулярно-генетические варианты диагностики с помощью ПЦР не требуют культивирования клеток.

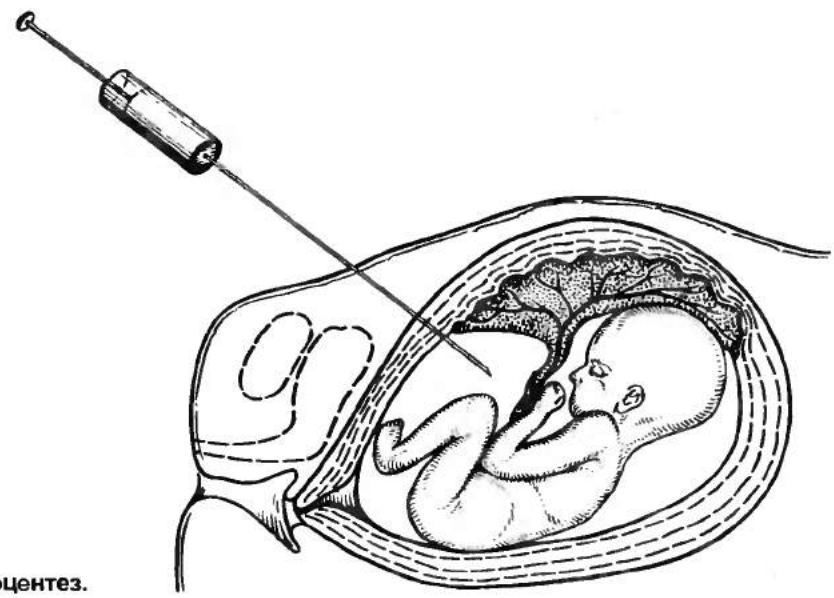


Рис. 10.9. Амниоцентез.

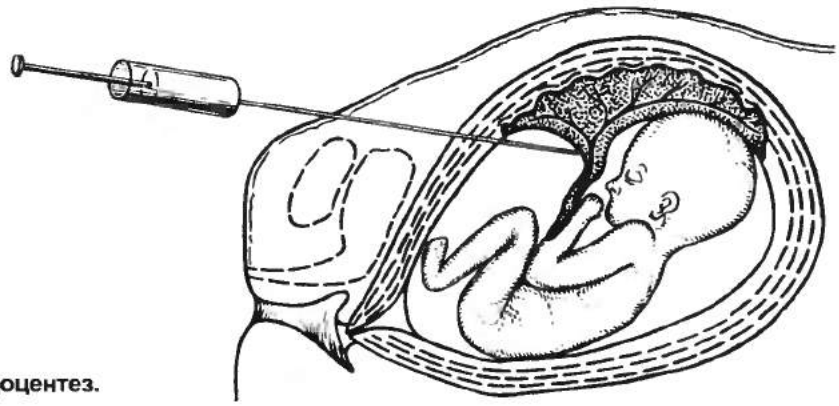


Рис. 10.10. Кордоцентез.

Кордоцентез

Кордоцентез, т.е. взятие крови из пуповины, стал использоваться шире после того, как эту процедуру начали осуществлять под контролем УЗИ, т.е. без фетоскопии (рис. 10.10). Процедуру проводят с 20-й недели беременности. Образцы крови являются объектом для цитогенетических (культивируются лимфоциты), молекулярно-генетических и биохимических методов диагностики наследственных болезней.

Кордоцентез используется для диагностики хромосомных болезней, гематологических наследственных болезней (гемоглобинопатии, коагулопатии, тромбоцитопении), иммунодефицитов, гематологического статуса при резус-сенсибилизации, внутриутробных инфекций.

По данным мультицентрового исследования, частота осложнений при кордоцентезе суммарно по 16 российским центрам пренатальной диагностики не превышает 2%. Процедура с первой попытки успешна в 80—97% случаев. Преимущество кордоцентеза по сравнению с амниоцентезом заключается в том, что кровь является более удобным объектом для исследования, чем клетки амниотической жидкости. Лимфоциты культивируются быстрее (2—3 дня) и надёжнее, чем амниоциты.

Биопсия тканей плода

Биопсия тканей плода как диагностическая процедура осуществляется во II триместре беременности под контролем УЗИ (ранее под визуальным фетоскопическим контролем).

Для диагностики тяжёлых наследственных болезней кожи (ихтиоз, эпидермолиз) делают **биопсию кожи плода**. Далее проводится патоморфологическое исследование (а иногда и электронно-микроскопическое). Морфологические критерии наличия наследственных болезней кожи позволяют поставить точный диагноз или уверенно отвергнуть его.

Для диагностики мышечной дистрофии Дюшенна на внутриутробной стадии развития разработан иммунофлюоресцентный метод. Для этого производят **биопсию мышц плода**. Биоптат обрабатывается моноклональными мечены-

ми антителами к белку дистрофину, который у больных не синтезируется. Соответствующая флюресцентная обработка «высвечивает» белок. При унаследовании патологического гена свечение отсутствует. Этот приём является примером диагностики наследственной болезни на уровне первичного продукта гена. В случае миопатии Дюшенна такой метод даёт более правильные результаты, чем молекулярно-генетическая диагностика.

Фетоскопия

Фетоскопия (введение зонда и осмотр плода) при современной гибкой оптической технике не представляет больших трудностей. Однако метод визуального обследования плода для выявления врождённых пороков развития используется редко, только при особых показаниях. Он проводится на 18–23-й неделе беременности. Дело в том, что почти все врождённые пороки развития, которые можно увидеть с помощью оптического зонда, диагностируются с помощью УЗИ. Понятно, что процедура УЗИ проще и безопаснее. Для фетоскопии требуется введение зонда в амниотическую полость, что может вызвать осложнения беременности. Выкидыши отмечаются в 7–8% случаев фетоскопии.

Заключение

Врачу общей практики необходимо иметь представления о методах пренатальной диагностики, их возможностях и ограничениях, показаниях для направления на пренатальную диагностику. Конкретные сроки её проведения, выбор метода (а иногда методов) диагностики определяет группа («команда») пренатальной диагностики (врач-генетик, акушер-гинеколог и врач лаборант-

Таблица 10.7. Методы пренатальной диагностики

Группа методов	Вид метода	Сроки проведения (недели беременности)
Просеивающие	Медико-генетическое консультирование	До и во время беременности
	Определение уровня АФП в сыворотке крови беременной	16–20-я
	ХГЧ	То же
	Неконъюгированный эстриол	» »
	Ацетилхолинэстераза	» »
	PAPP	» »
Неинвазивные	Скрининговое (просеивающее) УЗИ	10–20–30-я
	Уточняющее УЗИ	В течение всей берменности
	МРТ	
Инвазивные	Хорионбиопсия	9–11-я
	Плацентобиопсия	11–18-я
	Амниоцентез	15–17-я
	Кордоцентез	18–22-я
	Биопсия кожи	14–16-я
	Биопсия мышц	18–22-я
	Фетоскопия	18–22-я

Таблица 10.8. Сравнительная характеристика методов пренатальной диагностики с использованием трансабдоминальной техники взятия образцов (по материалам ВОЗ)

Методы	Уровень успешных процедур, %	Срок беременности, нед	Кариотипирование		Частота потери плода, %
			время до результата	надёжность	
Биопсия хориона	>99	≥9	Часы – 10 дней	Очень высокая	1–8
Амниоцентез	>99	≥15	10–20 дней	Очень высокая	1
Кордоцентез	>95	≥18	3–4 дня	Очень высокая	1–2

Таблица 10.9. Показания для разных методов инвазивной пренатальной диагностики

Метод (материал)	Показания
Цитогенетическое исследование (клетки хориона, культивированные амниотические клетки или лимфоциты плода)	Возраст женщины к моменту родов 35 лет и старше; наличие хромосомной мутации у одного из родителей; рождение предыдущего ребёнка с хромосомной болезнью; низкий уровень АФП в сыворотке крови беременной; результаты УЗИ, предполагающие хромосомную болезнь у плода
Молекулярно-генетическое, биохимическое или иммунологическое исследование (хорион, амниотические клетки, кровь)	Высокий риск рождения ребёнка с генной болезнью по результатам медико-генетического консультирования (ретро- или проспективного) или просеивающих программ выявления гетерозиготного носительства; диагностика инфекции плода, иммунодефицитов, иммунологической несовместимости матери и плода
Патоморфологическое исследование (кожа и мышцы плода)	Высокий риск рождения ребёнка с наследственным заболеванием кожи (ихтиозы, эпидермолизы), с мышечной дистрофией Дюшенна
Фетоскопия	Уточнение диагноза врождённых пороков развития

генетик), основываясь на состоянии здоровья беременной, динамике течения беременности, психологической готовности женщины к процедуре. Весь объём и возможности вторичной профилактики наследственных болезней путём элиминации эмбрионов и плодов (тератаназия) после пренатальной диагностики представлены в суммированном виде в табл. 10.7, 10.8 и 10.9.

ПРЕИМПЛАНТАЦИОННАЯ ДИАГНОСТИКА

Успехи биологии и медицины обеспечили возможность нехирургического лаважа яйцеклеток человека, оплодотворения и развития зиготы до стадии бластоцисты в лабораторных условиях (*in vitro*). Затем такой зародышевый пузырек имплантируется в матку. Там проходит его дальнейшее нормальное развитие.

Этот метод широко используется в акушерской практике.

Такое «манипулирование» с зародышевыми клетками и зародышем натолкнуло генетиков на мысль об использовании зародыша ранних стадий развития для диагностики наследственных болезней. Это направление исследований (середина 80-х годов) было названо преимплантационной диагностикой.

Такая диагностика относится к методам первичной профилактики наследственных болезней. Преимущество её заключается в том, что она помогает

избежать повторных абортов в семьях с высоким риском наследственной патологии, если будет проводиться обычная пренатальная диагностика.

Преимплантационная диагностика успешна при следующих условиях: 1) лёгкое получение зародыша на преимплантационной стадии развития (до 5–7-го дня после оплодотворения); 2) наличие диагностических (аналитических) микрометодов на уровне использования одной или нескольких клеток; 3) микрохирургическая техника (микробиопсия) для взятия минимального числа клеток без повреждения зародышевого пузырька; 4) точные медицинские показания со стороны семьи для проведения диагностики.

Получение преимплантационных эмбрионов

Получение преимплантационных эмбрионов возможно двумя путями: нехирургическим маточным лаважем и оплодотворением в пробирке.

С помощью **маточного лаважа** можно получить ещё не имплантировавшийся зародыш в период 90–130 ч после оплодотворения. К этому времени зародыш спускается из маточной трубы в матку. Эта процедура безболезненная и безопасная. Соответствующие приспособления (улавливатель, проводник и катетер) уже опробованы. Процедура не влияет на последующие овариальные циклы и не препятствует будущим беременностям.

После подсадки зародыша в матку успешная беременность наступает в 50% случаев.

Экстракорпоральное оплодотворение и дробление зиготы хорошо известны в акушерской практике. Этот метод применяют в случаях преодоления бесплодия по причине непроходимости труб. Несмотря на то, что только 10–20% подсадок являются успешными, метод используется всё шире.

Микрохирургическая процедура осуществляется с помощью микроманипулятора (рис. 10.11). От зародыша на стадии 8–16 клеток можно отделить 1–2 клетки. Иногда исследование ограничивается вторичным полярным тельцем (оно несёт геном яйцеклетки). Зародыш сохраняют в условиях глубокой заморозки (или зародыш продолжает развиваться в искусственных условиях), пока проводится анализ клетки.

Подсадка после заморозки может быть сделана во время любого другого овариального цикла, не обязательно в тот же месяц, когда взята яйцеклетка.

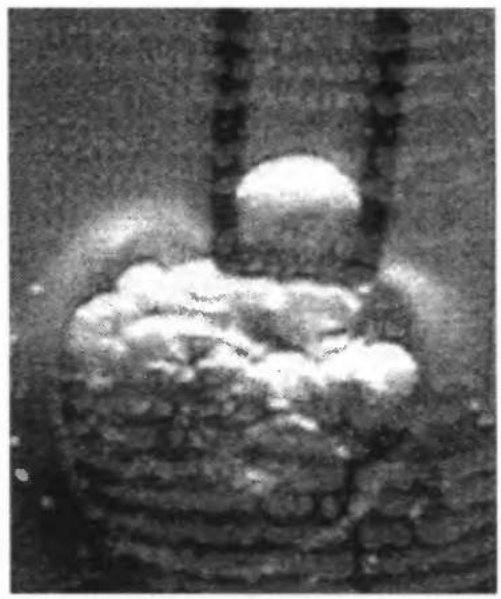


Рис. 10.11. Выделение клетки из человеческого эмбриона на стадии 12 клеток. С помощью микроманипулятора удаляется одна клетка (с ядром) из человеческого эмбриона на стадии 12 клеток. Фотография с видеозаписи.

Диагностика на уровне одной или нескольких клеток

Диагностика на уровне одной или нескольких клеток в настоящее время реальна при некоторых болезнях. Её проводят с использованием ПЦР, моноклональных антител, ультрамикроаналитических методов. Уже появились сообщения об успешной диагностике на преимплантационной стадии ряда болезней (синдром Марфана, миотоническая дистрофия, хорея Гентингтона, семейный полипозный рак толстой кишки, муковисцидоз, ганглиозидоз G_{m2} — болезнь Тэя–Сакса, синдром Леша–Нихена, талассемия, спинальная мышечная атрофия, мышечная дистрофия Дюшенна, умственная отсталость с ломкой Х-хромосомой).

Можно надеяться, что в ближайшие годы методические возможности преимплантационной диагностики расширятся в области как получения «диагностического материала», так и аналитических методов (культивирование преимплантационных эмбрионов и их бластомеров, микроманипуляция, криоконсервация и др.).

ДОКЛИНИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА И ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ. ПРОСЕИВАЮЩИЕ ПРОГРАММЫ

Концепция доклинической диагностики и возможности нормокопирования фенотипа

Такая концепция диагностики патологических мутаций «родилась» из теоретических исследований по изучению экспрессивности генов. Если при одном и том же генотипе фенотипы особей варьируют, то на проявляемость (экспрессивность) генов можно влиять. На такой постановке вопроса настаивал С.Н. Давиденков, выступая с критикой господствовавшей в 20–30-х годах теории о вырождении семей с наследственными болезнями и об обречённости таких больных.

Выше уже рассматривались теоретические основы профилактики на основе управления действием генов. Следует подчеркнуть, что с таких позиций в 20-х годах особенно активно выступал выдающийся биолог Н.К. Кольцов. По поводу его экспериментов довольно метко высказался В.В. Маяковский: «Говорят — за изящную фигуру и лицо, предчувствуя надобность близкую, артиста Ильинского профессор Кольцов переделал в артистку Ильинскую» (Собр. соч., 1978, т. 6, с. 12).

Для нескольких болезней уже разработаны не только теоретические основы диагностики (до развития клинической картины), но и методы профилактического лечения. Поскольку отдельные формы наследственных болезней редки (распространённых генных болезней немного), для их выявления должны быть разработаны простые и дешевые методы просеивающей диагностики. Их также называют скрининговыми.

Идея **просеивания (скрининга)** родилась в США в начале XX века (осмотр школьников, профилактические осмотры для выявления туберкулёза, регу-

лярные обследования рабочих и др.). Перечисленные методы уверенно вошли в практику мирового здравоохранения. Общими характеристиками просеивающего подхода являются: 1) массовый и безотборный характер обследования; 2) профилактическая направленность; 3) двухэтапность (по меньшей мере) диагностики.

Просеивание можно определить как идентификацию нераспознанных болезней с помощью быстро осуществляемых проверок (тестов). Такой подход обеспечивает отбор лиц с вероятным заболеванием из тех, у которых это заболевание клинически отсутствует. Группа лиц с высокой вероятностью заболевания должна быть повторно обследована с применением уточняющих диагностических методов, позволяющих либо отвергнуть предполагавшийся на первом этапе диагноз, либо уверенно подтвердить его у конкретного лица.

Применительно к наследственным болезням идея «просеивания» новорождённых на наличие у них унаследованной комбинации аллелей, обусловливающей в последующем развитие наследственной болезни, стала проверяться в 60-х годах. К настоящему времени уже чётко сложились основные положения методологии массовой диагностики наследственных болезней на доклинической стадии. Такая методология учитывает определённые критерии наследственных болезней и диагностических методов.

Массовому просеиванию подлежат наследственные болезни, которые отвечают следующим критериям.

1. Без своевременного профилактического лечения болезнь существенно снижает жизнеспособность, приводит к инвалидности. Больной нуждается в специальной помощи.

2. Имеются биохимические или молекулярно-генетические методы для точной диагностики заболевания на доклинической стадии.

3. Для выявляемой болезни необходимо иметь эффективные методы профилактического лечения.

4. Частота выявляемой болезни должна быть в пределах 1:10 000 и выше. Лишь в некоторых странах временно при наличии исследовательской группы просеиванию подлежат болезни, встречающиеся с частотой 1:20 000 — 1:40 000.

Диагностические методы массового просеивания должны отвечать следующим **критериям**.

1. Экономичность. Методы должны быть технически простыми и дешёвыми для массовых исследований.
2. Диагностическая значимость. Ложноотрицательных результатов практически не должно быть, а соотношение истинно положительных и ложноположительных должно быть не менее 1:5. По-другому это можно назвать «чувствительностью» и «специфичностью» метода.
3. Надёжность или воспроизводимость. Результаты обследования должны одинаково воспроизводиться в работе разных исследователей.
4. Доступность биологического материала. Метод должен быть приспособлен к анализу биологического материала, легко получаемого в малом количестве, хорошо сохраняемого (хотя бы несколько дней) и приемлемого для пересылки в централизованную лабораторию.

Основная цель программ массового просеивания новорождённых на наследственные болезни — раннее выявление заболевания на доклинической

(досимптоматической) стадии и организация лечения. Программа обязательно включает в себя следующие этапы: 1) взятие биологического материала для исследования у всех новорождённых и доставка материала в диагностическую лабораторию; 2) лабораторная просеивающая диагностика; 3) уточняющая диагностика всех случаев с положительными результатами при просеивании; 4) лечение больных и их диспансеризация с контролем за ходом лечения; 5) медико-генетическое консультирование семьи.

Таким образом, программы массового обследования на наследственные болезни, поддающиеся профилактическому лечению, могут учреждаться только в рамках федерального или регионального (городского в том числе) здравоохранения. Они требуют организации специального звена в структуре здравоохранения и немалых экономических затрат, которые в общегосударственном масштабе компенсируются уменьшением числа инвалидов с детства. Многочисленные исследования, проведённые в разных странах, показали, что по экономическим затратам на просеивающие программы и экономической эффективности от их применения (сохранение здоровья леченых индивидов) указанные программы дают государству 5—10-кратную экономическую выгоду.

Первая программа массового просеивания новорождённых на фенилкетонурию была организована в США примерно 25 лет назад. За прошедшее время в разных странах проверялись программы просеивания более чем на 10 наследственных болезней обмена веществ. В результате этого были отработаны вышеизложенные критерии массовой диагностики наследственных болезней. В конечном счёте для стран с развитым здравоохранением было принято считать, что массовое просеивание новорождённых нужно проводить лишь для нескольких болезней, характеристики которых представлены в табл. 10.10. Следует отметить, что эти рекомендации справедливы для популяций европеоидной расы. Для других рас, а иногда популяций частоты указанных болезней могут быть ниже, и тогда не будет показаний для их просеивающей диагностики.

Как видно из табл. 10.10, лишь три болезни (фенилкетонурия, гипотиреоз, врождённая гиперплазия надпочечников) удовлетворяют всем критериям просеивающей диагностики. Галактоземия также может быть включена в этот список, но она встречается редко, её диагностика весьма дорогая. По этой

Таблица 10.10. Характеристики болезней, подлежащих массовому просеиванию на врождённые болезни обмена веществ

Болезнь	Частота среди новорождённых (в среднем)	Наличие клинических показаний	Возможность профилактического лечения	Наличие метода просеивающей диагностики
Фенилкетонурия	1:10 000	+	+	+
Врождённый гипотиреоз	1:5 000	+	+	+
Врождённая гиперплазия надпочечников	1:5 000	+	+	+
Галактоземия	1:40 000	+	+	+
Муковисцидоз	1:2 500	+	-	+

причине просеивающая диагностика галактоземии введена ограниченно. Что касается муковисцидоза, то для этой болезни ещё не разработаны методы профилактического лечения, поэтому раннее выявление патологии не предупреждает развития заболевания.

Приведём схемы просеивающей диагностики и профилактического лечения трёх форм врождённых болезней обмена. Применение этих программ дало хорошие результаты (в том числе и в нашей стране, хотя и в ограниченном масштабе).

Фенилкетонурия

Биологическим материалом для просеивающей диагностики фенилкетонурии являются высушенные на хроматографической бумаге пятна капиллярной крови новорождённых (при некоторых модификациях метода можно использовать фильтровальную бумагу). Диагностический материал можно пересылать по почте в централизованную лабораторию.

Кровь у новорождённых берут на 3–5-й день после рождения, т.е. ещё в родильном доме (ранее 3 дней неэффективно из-за большого числа ложноотрицательных заключений).

Централизованные биохимические лаборатории целесообразно организовывать для региона с рождаемостью 50–100 000 новорождённых в год. В таких лабораториях в пятнах крови определяют количество фенилаланина с помощью одного из 3–4 методов (качественный микробиологический тест Гатри, количественная флюориметрия, полуколичественные распределительная хроматография на бумаге и тонкослойная хроматография). В России в последние десятилетия введена федеральная программа скрининга, основанная на флюориметрическом количественном методе определения фенилаланина в крови. В разных странах применяются различные методы. Опыт показал, что пропущенные случаи фенилкетонурии являются не ошибками лабораторных методов, а следствием недобросовестности или небрежности при взятии крови в родильных домах.

В случае положительного результата проводится уточняющая биохимическая диагностика. Это уже более сложная процедура, иногда многоэтапная. Необходимо, во-первых, подтвердить гиперфенилаланинемию и, во-вторых, разобраться в её причине. Она может быть обусловлена типичной фенилкетонурией (недостаточность фенилаланингидроксилазы), вариантными или атипичными формами этой болезни, резистентными к диетотерапии, наследственной гиперфенилаланинемией (доброкачественной), другими формами нарушения метаболизма.

При подтверждении диагноза фенилкетонурии ребёнок переводится на искусственную диету, основу которой составляют безфенилаланиновые препараты (например, отечественные препараты афенилак и тетрафен). Витамины и минеральные соли вводятся в диету в виде фармакологических препаратов. Со временем диета расширяется. Дети после 1 года легче переносят пищевой фенилаланин. Лечение диетой проводится под регулярным биохимическим контролем концентрации фенилаланина в крови: 2 раза в неделю в 1-й месяц (обычно это период госпитализации), еженедельно до 6-месячного возраста,

2 раза в месяц в возрасте 6 мес — 1 года и ежемесячно в дальнейшем. Этот контроль позволяет оценивать адекватность терапии.

При своевременном начале лечения безфенилаланиновой диетой в первые месяцы у детей, гомозиготных по гену недостаточности фенилаланингидроксилазы, не отмечается никаких клинических признаков задержки психического или физического развития. С 9–11 лет у таких пациентов диета может быть существенно расширена, но они остаются под наблюдением специалиста-генетика. Это особенно актуально для женщин, больных фенилкетонурией, так как во время беременности повышенный уровень фенилаланина и его деривативов в сыворотке матери токсичен для внутриутробного (генетически здорового) плода, что требует специальных профилактических мероприятий.

Врождённый гипотиреоз

Под названием «врождённый гипотиреоз» понимают сумму нарушений наследственной и ненаследственной этиологии: 1) агенезию щитовидной железы; 2) эктопию щитовидной железы; 3) дисгормоногенез (наследственные болезни); 4) аутоиммунные процессы. Основные клинические проявления — умственная отсталость, резкое отставание в росте, отечность кожных покровов, а при дисгормоногенезе — и развитие зоба. Для всех форм болезни приемлема одна и та же программа массового просеивания, поскольку биохимическими маркёрами являются два показателя: снижение в плазме крови содержания тироксина и увеличение тиреотропного гормона (ТТГ). Диагностическая значимость просеивания в полной мере проявляется при определении обоих маркёров, но из-за экономических соображений часто останавливаются на определении ТТГ, что вполне эффективно при взятии крови с 3-го по 7-й день жизни. Более раннее взятие крови повышает число ложноположительных результатов. В некоторых программах рекомендуется повторное через 2 нед просеивание всех новорождённых.

Применяются два метода просеивающей диагностики: радиоиммунный или иммуноферментный (иммунофлюоресцентный). Их чувствительность и специфичность примерно одинаковы. По техническим соображениям иммуноферментный метод предпочтительнее. Тироксин и ТТГ определяют в образцах крови новорождённых, образцы предварительно высушивают на специальной фильтровальной бумаге.

При положительном ответе просеивающей программы диагноз должен быть подтвержден в клинических условиях эндокринологом и лабораторным анализом содержания в сыворотке крови (необходимо 1–2 мл) тироксина, ТТГ и других тиреоидных функций.

Заместительная терапия тиреоидином (L-тироксин) должна быть начата у детей с положительным просеивающим тестом даже до окончательного подтверждения диагноза. Отсрочка лечения опасна. Эффективность терапии достаточно высока. Однако если лечение начато после 2-го месяца жизни, то оно неэффективно, хотя к этому возрасту заболевание клинически проявляется только у 4% больных новорождённых. Отсюда ясно, насколько важна ранняя просеивающая диагностика.

Врождённая гиперплазия надпочечников

Эта клиническая форма объединяет 9 наследственных нарушений ферментных процессов в трёх взаимосвязанных метаболических путях стероидогенеза. Наиболее частой формой является недостаточность 21-гидроксилазы, на основе чего разработаны методы просеивающей диагностики у новорождённых. Методы просеивающей диагностики в данном случае выявляют биохимический маркёр болезни — увеличение содержания 17-α-оксипрогестерона в крови (образцы высушивают на фильтровальной бумаге). Разработаны радиоиммунный и иммуноферментный методы, позволяющие чётко улавливать повышенный уровень 17-α-оксипрогестерона. Чувствительность обоих методов достаточно высокая, но по техническим соображениям предпочтительнее пользоваться иммуноферментным методом.

При диагностике по клинической картине необходимы лабораторное подтверждение и осмотр ребёнка.

Лечение — заместительная гормональная терапия (кортикоиды) — успешное.

* * *

Итак, эффективность профилактики клинических проявлений наследственной патологии достигается путём профилактического лечения болезни на пресимптоматической стадии. Прогресс молекулярной и клинической медицины, обусловленный и успехами генетики, позволяет идти дальше по пути нормокопирования патологических генетических состояний. Уже разрабатываются методы **пренатального лечения** (*см.* табл. 10.2). Так, имеется опыт лечения метилмалоновой ацидурии на внутриутробной стадии большими дозами витамина B, назначаемого беременной. Недостаточность карбоксилазы пренатально лечат введением биотина. При врождённой недостаточности 21-гидроксилазы лечение дексаметазоном можно начинать со II триместра беременности и даже с 9-й недели, если проведена пренатальная диагностика. Женщинам, гетерозиготным по гену фенилкетонурии, рекомендуется во время беременности диета с низким содержанием фенилаланина.

Знание механизмов воздействия материнского организма на проявление различных аллелей (или их комбинаций) у зародыша (плода) поможет в профилактике наследственной патологии и через организм женщины.

В последнее время развивается **гипотеза о периконцепционной профилактике**. Период такой профилактики включает в себя несколько месяцев до зачатия и ранние сроки развития зародыша. Предполагается, что подготовка организма матери (витаминизация, антиоксидантная терапия, повышение иммунитета, отсутствие стрессов) до зачатия и соблюдение данных условий на ранних стадиях развития зародыша (до 10 нед) способствуют уменьшению частоты врождённых пороков развития мультифакториальной природы. Особенно чётко это показано для аномалий нервной трубки (различные варианты спинномозговых грыж) и врождённых пороков сердца. Частота повторного рождения ребёнка с таким пороком в среднем равна 4,6%, а в группе женщин, которым проводилась дополнительная витаминизация, — 0,7%.

Классическим примером периконцепционной профилактики врождённой патологии является, например, лечение сахарного диабета у женщины до зачатия и во время беременности. В этом случае частота врождённых пороков развития у ребёнка приближается к спонтанному уровню: около 2% вместо 7–9% таких детей у больных диабетом женщин без лечения до зачатия и на ранних сроках беременности.

Ключевые слова и понятия

Груз наследственной патологии (медицинские последствия)
Первичная, вторичная и третичная профилактика наследственных болезней
Фенотипическая коррекция
Профилактическое лечение
Тератаназия
Генная инженерия и первичная профилактика
Медико-генетическое консультирование
Прогноз потомства
Функции врача-генетика
Методы пренатальной диагностики
Ультразвуковая диагностика врождённых пороков развития
Лабораторная пренатальная диагностика
Методы просеивающей пренатальной диагностики
Показания для пренатальной диагностики
Просеивающие программы для новорождённых
Преимплантационная диагностика
Пренатальное лечение
Периконцепционная профилактика

Контрольно-обучающие вопросы

1. Определение концентрации АФП в крови беременной является скринирующим методом дородовой диагностики:
а) хромосомной патологии;
б) наследственных ферментопатий;
в) врождённых пороков развития;
г) гетерозиготности по гену ганглиозидоза G_{m2} (болезни Тэя–Сакса).

2. Укажите болезни, диагностируемые пренатально с помощью молекулярно-генетических методов:
а) муковисцидоз;
б) синдром кошачьего крика;
в) талассемия;
г) хронический лимфолейкоз.

3. Определение концентрации АФП и ХГЧ в крови беременной является скринирующим методом дородовой диагностики:
а) наследственных дефектов обмена аминокислот;
б) наследственной патологии крови;
в) пороков развития;
г) наследственных дефектов обмена углеводов.

4. Укажите требования, предъявляемые к методам биохимического скрининга:
а) диагностическая значимость (небольшой процент ложноположительных и отсутствие ложноотрицательных результатов);
б) стоимость диагностической программы не должна превышать стоимости содержания обществом больных;
в) возможность использования легкодоступного биологического материала в малом количестве;
г) при положительном результате отсутствие необходимости в проведении повторного исследования с целью подтверждения диагноза.

5. Понятие генетического риска включает:
а) повышенную вероятность иметь определённое заболевание в течение жизни;
б) вероятность возникновения наследственной болезни или болезни с наследственной предрасположенностью;

в) вероятность внутриутробной гибели плода.

6. Состояния, диагностируемые у плода с помощью УЗИ:
а) фенилкетонурия;
б) анэнцефалия;
в) редукционные пороки конечностей;
г) синдром Марфана.

7. Укажите сроки беременности, в которые проводится амниоцентез с целью диагностики наследственной патологии у плода:
а) 7–8 нед;
б) 11–12 нед;
в) 16–18 нед;
г) 24–26 нед.

8. К категории высокого генетического риска относятся следующие показатели:
а) 100%;
б) 5–10%;
в) 10–20%;
г) 20–25%.

9. Основными требованиями к заболеваниям, подлежащим массовой преклинической диагностике, являются:
а) частота болезни среди населения до 1%;
б) эффективность профилактических мероприятий;
в) наличие методов ДНК-диагностики;
г) тяжёлое течение заболевания.

10. Укажите оптимальные сроки проведения биопсии хориона:
а) 10–12 нед;
б) 7–9 нед;
в) 4–6 нед.

11. Состояния, диагностируемые с помощью биопсии хориона:
а) наследственные дефекты обмена веществ;
б) множественные врождённые пороки развития;
в) хромосомные синдромы;
г) изолированные врождённые пороки развития.

12. К категории среднего генетического риска относятся следующие показатели:
а) 10–20%;
б) 50%;
в) 6–10%;
г) 20–25%.

13. Состояния, диагностируемые с помощью УЗИ:
а) анэнцефалия;
б) галактоземия;
в) мукополисахаридоз;
г) ахондроплазия.

14. Кордоцентез проводится в сроки беременности:
а) 5–8 нед;
б) 9–11 нед;
в) 16–18 нед;
г) 20–22 нед.

15. Кордоцентез проводят при повышенном риске по:
а) хромосомным синдромам, обусловленным структурными мутациями;
б) наследственным болезням крови;
в) пороками развития;
г) хромосомным синдромам, обусловленным числовыми мутациями.

16. Какие из перечисленных болезней можно диагностировать пренатально до 20 нед беременности:
а) адреногенитальный синдром;
б) гемофилия;
в) изолированная расщелина нёба;
г) синдром Эдвардса.

17. Первичная профилактика:
а) комплекс мероприятий, направленных на предупреждение рождения или зачатия детей с наследственными болезнями;
б) комплекс мероприятий, направленных на предотвращение развития унаследованного заболевания;
в) фенотипическая коррекция дефекта.

18. Укажите неинвазивные методы пренатальной диагностики:
а) фетоскопия;
б) УЗИ;
в) хорионбиопсия;
г) анализ ХГЧ в сыворотке беременной;
д) кордоцентез.

19. Пренатальная диагностика:
а) комплекс мероприятий, направленных на предупреждение развития заболевания у ребёнка;
б) мероприятия по предотвращению беременности при высоком риске рождения больного ребёнка;
в) диагностика болезни у эмбриона или плода;
г) оценка риска развития заболевания у будущего ребёнка;
д) диагностика гетерозиготного носительства рецессивных патологических генов у беременной.

20. При каких наследственных заболеваниях используется третичная профилактика:
а) фенилкетонурия;
б) врождённый гипотиреоз;
в) хорея Гентингтона;
г) альбинизм;
д) целиакия.

21. Женщине 27 лет был проведён амниоцентез на 16-й неделе беременности. Показанием послужили результаты УЗИ (множественные аномалии). При цитогенетическом исследовании у плода выявили трисомию 21. Какой должна быть тактика врача-генетика?

а) рекомендовать прерывание беременности;
б) предоставить семье полную информацию о вероятном состоянии здоровья ребёнка, возможностях его лечения и социальной адаптации;
в) предоставить право окончательного решения о пролонгировании или прерывании беременности родителям;
г) рекомендовать повторную беременность.

22. Когда проводится взятие крови у новорождённого для просеивающей диагностики фенилкетонурии:

а) в процессе родов (пуповинная кровь);
б) 7–10-й день жизни;
в) 3–5-й день жизни.

23. На приёме у врача-генетика женщина 31 года на 6-й неделе беременности. Женщина очень обеспокоена тем, что её сестра недавно родила дочь с синдромом Дауна и хотела бы провести амниоцентез. Тактика врача:

а) амниоцентез на сроке 15–16 нед;
б) детальное УЗИ плода на 18–20-й неделе;
в) запросить результаты кариотипирования больного ребёнка;
г) специфическая пренатальная диагностика в данном случае не требуется.

24. Показаниями для пренатального цитогенетического исследования являются:

а) возраст матери 39 лет;
б) в анамнезе рождение ребёнка с синдромом Дауна;
в) у плода при УЗИ обнаружена кистозная гигрома шеи;
г) наличие у троюродного брата расщелины позвоночника (*spina bifida*);
д) робертсоновская транслокация у отца.

25. К каждой из нижеследующих ситуаций подберите наиболее вероятный вариант этиологии:

1) Повторные выкидыши на ранних сроках беременности.
2) Аутосомно-доминантное заболевание вследствие новой мутации.
3) Аутосомно-рецессивное заболевание.
4) Х–сцепленное заболевание.
5) Трисомия 13.

а) сходная клиническая картина отмечается также у двух дядей по материнской линии;
б) возраст отца 50 лет;
в) возраст матери 40 лет;
г) сбалансированная транслокация;
д) кровнородственный брак.

26. Для каждой из нижеследующих ситуаций подберите наиболее целесообразный метод пренатальной диагностики:

1) 30-летнаяя женщина, в анамнезе у которой мертворождение ребёнка с множественными врождёнными пороками развития (в том числе полидактилией, расщелиной нёба, пороком сердца) и нормальным кариотипом.
2) В семейном анамнезе миодистрофия Дюшенна, причём беременная — носительница семейной делеции в гене дистрофина.
3) У плода на 9-й неделе гестации при УЗИ обнаружили увеличение толщины шейной складки, атрезию или стеноз двенадцатиперстной кишки.
4) 25-летняя женщина очень обеспокоена возможностью рождения ребёнка с синдромом Дауна. Индивидуальный и семейный анамнез без особенностей.
5) 36-летняя женщина на 14-й неделе беременности.

а) биопсия ворсин хориона;
б) определении концентрации АФП в сыворотке женщины;
в) амниоцентез;
г) детальное УЗИ;
д) кордоцентез.

ГЛАВА 11

ЭТИЧЕСКИЕ ВОПРОСЫ МЕДИЦИНСКОЙ ГЕНЕТИКИ

Больные наследственными заболеваниями и их семьи составляют большую группу населения, по отношению к которой существует много этических вопросов, возникающих при оказании им врачебной помощи. Все элементы врачебной деонтологии и общечеловеческой морали, сформулированные со времен Гиппократа, остаются в силе и сейчас для этой группы больных. Однако своеобразный характер течения большинства наследственных болезней, а именно их «пожизненность», «прогредиентность», «тяжесть» и особенно их передача от поколения к поколению, ставят перед врачами и обществом специфические этические вопросы на фоне новейших успехов в генетике человека. Суть успехов в том, что они обеспечили такие генетические технологии, которые позволяют вмешиваться в геном человека. Не все позиции в «освоении» бурного научного прогресса поддаются сразу законодательной или правовой регуляции для защиты индивида. Многое остаётся для решения на уровне моральных позиций общества.

Предпосылками для выработки правовых и законодательных регуляций любого характера являются моральные нормы общества. Следовательно, биоэтическое рассмотрение новых научных достижений является первым шагом к предупреждению отрицательных последствий научных достижений. Данное положение особенно демонстративно просматривается на примере бурно развивающихся дисциплин, к которым, несомненно, относится генетика.

Необходимость осмысления этических аспектов использования новых технологий возникала всегда. Отличие современного периода в том, что скорость реализации идеи или научной разработки в результат резко повысилась. Например, от рождения идеи пренатальной диагностики наследственных болезней до её широкого применения в клинической медицине прошло лишь 3 года.

Формирование новых правовых положений для медико-биологической науки и практической медицины на основе моральных принципов общества не может быть отделено от формирования правосознания в разных социальных группах (ученые, врачи, пациенты, политики и т.д.).

Как известно, главным результатом биоэтических разработок является своевременное обсуждение морально-правовых проблем, возникающих в новых областях науки и практики. На основе обсуждений и научных исследований разрабатываются национальные и международные законы, рекомендации, правила как для проведения исследований, так и для практической реализации полученных знаний.

В генетике человека чётко прослеживается непосредственная связь научных исследований с этическими вопросами, а также зависимость научных поисков от этического смысла их конечных результатов. Генетика шагнула настолько вперёд, что человек находится на пороге такой власти, которая позволяет ему определять свою биологическую судьбу. Именно поэтому использование всех потенциальных возможностей медицинской генетики реально только при строгом соблюдении этических норм.

Прогресс медицинской генетики поставил этические вопросы в связи: 1) с генной инженерией (генодиагностика и генотерапия); 2) с разработкой методов ранней диагностики наследственных болезней; 3) с новыми возможностями медико-генетического консультирования (оценка гетерозиготных состояний, оплодотворение *in vitro* и др.); 4) с пренатальной и преимплантационной диагностикой наследственных болезней; 5) с охраной наследственности человека от повреждающего действия новых факторов окружающей среды.

Поскольку медицинская генетика имеет дело с больным человеком или его семьёй, она должна опираться на выработанные и уже проверенные веками принципы медицинской деонтологии. Однако в современных условиях этого недостаточно, потому что возникают новые вопросы в биоэтике по сравнению с медицинской этикой по следующим обстоятельствам:

- внедрение принципиально новых медицинских и генетических технологий (искусственное оплодотворение, суррогатное материнство, пренатальная диагностика, генетическое тестирование донора, генотерапия) стало массовым в медицинской практике;
- медико-генетическая помощь и генетические технологии прогрессивно коммерциализируются как на Западе, так и у нас в стране;
- появились новые формы взаимоотношений между врачом и пациентом; формируются общества пациентов и их родителей (с болезнью Дауна, муковисцидозом, фенилкетонурией и др.);
- потребовалось этическое и правовое регулирование научных исследований, их направлений и итогов, поскольку они затрагивают интересы общества (дополнительное финансирование, угроза войны, террористических актов и т.д.).

Большинство этических вопросов современной генетики человека могут быть решены в рамках четырёх принципов биоэтики (делай благо, не навреди, автономии личности, справедливости) и трёх этических правил взаимоотношений медицинских работников и пациентов (правдивости, конфиденциальности, информированного согласия).

Принцип «делай благо» изменялся в медицинской генетике на протяжении 100 лет в зависимости от моральных принципов общества и прогресса генетических знаний.

Соблюдение этого принципа на практике сталкивается с противоречием между благом конкретного индивида и благом группы людей или общества в целом. Именно на этой основе возникли евгенические программы насильственной стерилизации пациентов с отклонениями в умственном и физическом развитии в США, Дании, Швеции, Германии и других странах. Главным обоснованием таких мероприятий был приоритет общего блага нации над индивидуальным. Это привело к тому, что в США в результате евгенической программы было стерилизовано более 100 000 человек. В Скандинавских странах доля стерилизованных была даже выше, чем в США. В Германии было стерилизовано более 350 000 человек.

Современные моральные принципы обязывают искать компромисс между интересами общества и индивида. В ряде международных документов утверждается норма, согласно которой **интересы пациента ставятся выше интересов общества**.

Соблюдая **принцип «делай благо»**, не во всех случаях можно определить, кому принадлежит право решать, что является благом для пациента, а что благом для его семьи. Раньше такое право принадлежало врачу-генетику (например, директивное консультирование считалось нормой), но современная мораль принципиально изменила ситуацию. Пациент вместе с семьёй принимает решение, а «недирективное консультирование» считается нормой работы врача-генетика.

Принцип «не навреди» запрещает осуществлять исследовательские и терапевтические действия, которые несут неоправданный риск неблагоприятных последствий для пациента. Однако на стадии клинических испытаний речь идёт в большей степени о моральной ответственности врача, чем о правовой. С принципом «не навреди» медики и биологи столкнулись при проведении клинических испытаний генной терапии. Выход был найден в создании биоэтических комитетов в учреждениях, где проводятся такие исследования или испытания.

Принцип автономии личности — признание свободы и достоинства пациентов. Они уважаются как «собственники» своей жизни и здоровья. Никакие вмешательства не могут проводиться без их согласия. Ярким примером нарушения принципа автономии личности являются различные опыты в фашистской Германии на военнопленных. Этот принцип применительно к медицинской генетике может легко нарушаться врачом или исследователем при передаче образцов ДНК по запросу, путём сохранения и размножения клеток и т.п. Принцип автономии личности должен распространяться на потомков обследуемого так же, как сохраняется право наследования имущества.

Принцип справедливости учитывает равную доступность ресурсов медико-генетической помощи через систему государственного здравоохранения, с одной стороны, и моральную оправданность неравенства уровня медико-генетической помощи в частном секторе здравоохранения, обусловленного рыночными отношениями, — с другой. Реализация этих двух подходов в чистом виде оказалась невозможной. Сейчас идёт поиск оптимального сочетания обе-

их моделей применения принципа справедливости. Принцип справедливости относится к распределению общественных ресурсов между поколениями уже живущих и будущих. С медико-генетической точки зрения общество должно обеспечить заботу о здоровье будущих поколений. Готово ли общество или семья за счёт ограничения своих ресурсов вложить их в здоровье внуков, праправнуков? Здесь возможен «поколенческий эгоизм», т.е. изъятие ресурсов у потомков. В то же время трудно предположить, что будет принят принцип безусловного приоритета прав и интересов будущего человека перед правами и интересами уже живущих людей.

Наряду с четырьмя принципами современной биоэтики выделяют ещё три правила.

Первое правило — **правило правдивости**. Моральный долг врача и учёного обязывает говорить правду пациентам. Без этого они не могут сами принять правильное решение. Однако в генетическое обследование вовлекается не только индивид, но и члены его родословной, что и создаёт трудные этические ситуации для врача-генетика. Например, быть ли правдивым врачу-генетику при обнаружении несоответствия биологического и паспортного отцовства. Атмосфера доверия между врачом и пациентом может поддерживаться только при соблюдении правдивого обоюдного отношения между ними. Если пациент скрывает сведения своей родословной, то это обязательно отразится на заключении врача.

Второе правило — **правило конфиденциальности**. На первый взгляд его легко соблюдать. Однако это не всегда так. Чем глубже обследуется пациент (например, на генном уровне), тем больше затруднений в соблюдении этого правила. Например, разглашение информации о генетической характеристике пациента может принести ему вред (незачисление на работу, отказ от предстоящего брака). Соблюдение правила конфиденциальности требует, чтобы передача полученной при генетическом исследовании информации осуществлялась с полного согласия пациентов. Однако наиболее трудные случаи соблюдения правила конфиденциальности возникают в рамках родословной. Например, может ли пациент получить информацию от врача о генетическом здоровье своих родственников, если они на это не согласны, а родственники — о генетическом диагнозе пациента? И в том и в другом случае это может затрагивать моральные интересы каждой стороны.

Третье правило — **правило информированного согласия**. Оно во многом уже вошло в правовые и юридические нормы, регламентирующие проведение медицинских испытаний, вмешательств. Любое генетическое обследование должно проводиться с согласия пациента или его родственников на основе достаточной информации, выраженной в понятной форме.

Соблюдение четырёх принципов и трёх правил биоэтики в современных условиях нередко затруднено из-за комплексности возникающих ситуаций. Например, какое нужно принять решение, если соблюдение конфиденциальности не совпадает с соблюдением принципа «делай благо». Как поступить врачу и администрации предприятия, если у хорошего работника выявлена генетическая предрасположенность к профессиональному заболеванию: уволить в интересах его будущего здоровья или оставить в интересах предприятия?

Из приведённых примеров следует вывод, что все принципы и правила биоэтики не могут быть применимы абсолютно точно и однозначно. Каждая ситуация требует индивидуальной оценки. Для принятия решения врачу в сложных случаях требуется поддержка или заключение этического комитета при учреждении.

В качестве практического приложения, позволяющего лучше понять суть этических вопросов современной медицинской генетики, приводим «Руководство по генетическому тестированию в Японии» (2001), которое рекомендовано Советом этического комитета Японского общества генетиков человека. Выполнение этих правил обязательно для членов общества.

После текста каждого пункта «Руководства» в скобках приводятся принципы биоэтики или этические правила, которые соответствуют данному пункту.

Руководство по генетическому тестированию в Японии

1. Генетическое консультирование должно проводиться генетиком, имеющим достаточные знания и опыт в медицинской генетике [**«Не навреди»**].

2. Консультирующие генетики должны стараться давать пациентам наиболее свежую и точную информацию. Она включает в себя данные о распространённости болезни, её этиологии и генетическом прогнозе, а также информацию о генетических тестах, таких как определение носительства, пренатальная диагностика, пресимптоматическая диагностика и диагностика предрасположенности к болезни. Врачи должны помнить о том, что внутри одной наследственной болезни могут быть различные генотипы, фенотипы, прогнозы, реакции на терапию и т. д. [**«Не навреди»**].

3. При объяснении всех вопросов консультирующий генетик должен стараться использовать простые и понятные слова. Пациент может иметь одного или нескольких сопровождающих лиц, если он хочет и/или если предпочтительнее присутствие третьего лица. Все объяснения должны быть занесены в журнал регистрации и храниться в течение определенного периода времени [**«Автономия личности»**].

4. При консультировании перед генетическим тестированием консультант должен предоставить пациенту точную информацию относительно цели, методики, точности и, особенно, ограничения тестирования (сверх требований обычного генетического консультирования). Должна быть предоставлена письменная информация о болезни, чтобы гарантировать отсутствие упущений [**«Правдивость»**].

5. В равной степени должны соблюдаться право пациента и его семьи знать и право не знать результаты. Следовательно, генетическое консультирование и генетическое тестирование с использованием персональных данных пациента должно быть основано на независимом решении, сделанном человеком, которому проводится исследование. Консультирующий не должен принуждать к какому-либо решению. В такой ситуации пациент может отказаться от проведения тестирования, и ему нужно объяснить, что он не пострадает от такого решения. Особенно для пресимптоматической диагностики генетических болезней, начинающихся во взрослом возрасте, рекомендуется неоднократное проведение консультаций до назначения любых тестов, и окончатель-

ное решение пациент должен принимать сам [**«Информированное согласие», «конфиденциальность», «автономия личности»**].

6. Генетическое тестирование должно проводиться только после получения информированного согласия [**«Информированное согласие»**].

7. Врач может отказать пациенту в проведении тестирования, если это противоречит социальным или этическим нормам или принципам самого врача. Если существует личное несогласие, то доктор может направить пациента в другие медицинские учреждения [**«Автономия личности», «делай благо»**].

8. Если пациент не способен самостоятельно принимать решения и это делает за него его представитель, то решение относительно генетического тестирования должно защищать интересы пациента. Следовательно, следует избегать тестирования детей на генетические заболевания, начинающиеся во взрослом возрасте, не имеющие эффективного лечения или средств профилактики [**«Не навреди»**].

9. Пациенту, проходящему тестирование предрасположенности к раку или мультифакториальным болезням, нужно объяснить, что клинические черты болезни могут различаться у разных людей и зависят от пенетрантности и что даже при отсутствии генотипа предрасположенности, существует вероятность возникновения болезни. Следует рассказать ему о видах медицинских подходов, которые могут понадобиться после тестирования [**«Не навреди»**].

10. Генетическое тестирование должно проводиться только с помощью общепринятых методик. Лаборатории или организации, обеспечивающие исследования, должны соответствовать установленным стандартам и всегда стараться повышать точность диагностики [**«Не навреди»**].

11. Результаты генетического тестирования нужно объяснить на доступном пациенту языке. Даже если тестирование неуспешно или результаты сомнительны, результаты должны быть объяснены пациенту [**«Правдивость»**].

12. Если консультирующему генетику кажется, что лучше дать пациенту результаты теста в присутствии сопровождающего лица, которому пациент доверяет, он должен предложить такую возможность. Пациент может остановить проведение анализа в любое время, а также может отказаться получать готовый результат. Кроме того, пациент никогда не должен ощущать ущерб при принятии этого решения [**«Автономия личности»**].

13. Обязательно должно проводиться консультирование после тестирования; оно должно продолжаться столько, сколько это необходимо. Кроме того, если понадобится, должна быть подготовлена медицинская поддержка, включая психологическую и социальную [**«Делай благо»**].

14. Вся личная генетическая информация должна оставаться конфиденциальной и не должна даваться другому лицу, если не позволяет пациент. Нужно заботиться, чтобы эта информация не использовалась как источник дискриминации [**«Конфиденциальность»**].

15. Если результаты тестирования можно использовать для предотвращения развития болезни или для её лечения у членов семьи пациента, ему предлагается рассказать о результатах членам его семьи, чтобы они тоже протестировались (не только относительно моногенных болезней, но и мультифакториальных) [**«Конфиденциальность»**]. Если пациент отказывается передавать информацию своей семье и если эта информация действительно может предотвратить

заболевание семьи, то по просьбе семьи допустимо с этических позиций раскрытие генетической информации (только для диагностики, профилактики и лечения) [**«Делай благо»**]. Однако решение о том, делиться информацией о результатах теста с семьей или нет, должно приниматься этическим комитетом, а не консультирующим.

16. Образцы для генетического тестирования должны сохраняться, однако использовать их в других исследованиях (кроме того, для которого их изначально собирали) недопустимо. Если образец может представлять интерес для будущих исследований в области той же или другой болезни, необходимо получить письменное согласие пациента, которому следует объяснить, что вся идентифицирующая его личность информация при сохранении образца будет уничтожена [**«Конфиденциальность», «информированное согласие»**].

17. Инвазивные процедуры пренатального тестирования/диагностики (амниоцентез, биопсия ворсин хориона) проводятся по желанию беременной. Ведение пациентки после диагностики целиком определяется её желанием; консультант не должен принимать участие в принятии решения. Вне зависимости от принятого решения пациентке и её семье должна быть оказана психологическая и социальная поддержка. В настоящий момент срочно требуется создание служб такой поддержки [**«Автономия личности»**].

* * *

«Правила», «Принципы», «Руководства» по более общим или конкретным этическим вопросам медицинской генетики утверждены не только Японским обществом генетиков человека, но и генетическими обществами других стран, а также рассмотрены комитетом экспертов Всемирной организации здравоохранения. Все документы отражают рекомендации этического плана. Они не носят законодательного или правового характера.

Следует отметить, что современная биоэтика решает не только рассмотренные выше врачебные вопросы, но иногда и научные «конфликты», т. е. моральные стороны замысла научных исследований, их целей, а также плана реализации научных достижений для блага общества в целом и каждого индивида в отдельности. Сообщество учёных со времен Галилея утверждало и отстаивало идеалы свободы научного исследования, а также самостоятельности в принятии принципиальных решений. Однако в последние десятилетия, в основном в связи с резким увеличением финансовых вкладов в науку, появилась необходимость оценки эффективности этих вкладов и переосмысления системы контроля за научной деятельностью со стороны налогоплательщиков. Но система контроля скорее всего будет бюрократической, некомпетентной и тормозящей развитие науки. Поэтому научное сообщество стало создавать такие механизмы взаимодействия с обществом и государством, которые показывают всему обществу стремление учёных предвидеть и предотвращать неблагоприятные с точки зрения общества в целом последствия новых научных открытий и новых технологий, а также согласие учёных осуществлять социальное и этическое регулирование их деятельности. Исходя из этого, можно сформулировать принципы этического регулирования научных исследований: общество не должно ограничивать свободу науки, а научное сообщество должно обеспечивать защиту прав и интересов населения.

Ключевые слова и понятия

Специфика этических вопросов в медицинской генетике.

Отличия современного периода развития медицинской генетики с этической точки зрения.

Разделы медицинской генетики, подлежащие этической проработке.

Принципы биоэтики.

Этические правила взаимоотношений медицинских работников и пациентов.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Словарь генетических терминов

Аберрация хромосомная (или хромосомная аномалия) — обобщенное название любого из типов хромосомных мутаций: делеций, транслокаций, инверсий, дупликаций. Иногда также обозначают и геномные мутации (анеуплоидии, трисомии и т.д.).

Аллель — одна из двух или более альтернативных форм гена, каждая из которых характеризуется уникальной последовательностью нуклеотидов.

Аллельная гетерогенность — наличие в рамках единой нозологической формы различных вариантов заболевания, обусловленных различными мутантными аллелями одного гена.

Аллельные заболевания — фенотипически различные заболевания, обусловленные разными мутациями в одном и том же локусе (гене).

Альтернативный сплайсинг — различные пути комбинирования экзонов для образования разных варинтов белка.

Альфа-фетопротеин (АФП) — эмбриональный белок, обнаруживаемый в крови плода, новорождённого, беременной женщины, а также в амниотической жидкости.

Амниоцентез — прокол амниотического мешка с целью получения амниотической жидкости.

Амплификация — увеличение числа копий определённого фрагмента ДНК.

Анеуплоидия — изменённый набор хромосом, в котором одна или несколько хромосом из обычного набора или отсутствуют, или представлены дополнительными копиями.

Антимутагенез — процесс предотвращения закрепления (становления) мутации, т.е. возврат первично повреждённой хромосомы или гена в исходное состояние.

Антиципация — более раннее появление и более тяжёлое течение заболевания в каждом последующем поколении.

Ассортативные браки — браки, при которых выбор брачного партнера по одному или нескольким признакам неслучаен.

Аутосома — любая неполовая хромосома. У человека имеются 22 пары аутосом.

Аутосомно-доминантное наследование — тип наследования, при котором одного мутантного аллеля, локализованного в аутосоме, достаточно, чтобы болезнь (или признак) могла быть выражена.

Аутосомно-рецессивное наследование — тип наследования признака или болезни, при котором мутантный аллель, локализованный в аутосоме, должен быть унаследован от обоих родителей.

Биоинформатика — изучение генетической и другой биологической информации с использованием компьютерных и статистических методов; анализ биологических «текстов» с построением соответствующих структур макромолекул и предсказанием их функций.

Биопсия хориона — процедура, осуществляемая на 7–11-й неделе беременности, с целью получения клеток для пренатальной диагностики.

Блот-гибридизация по Саузерну — идентификация участка ДНК, содержащего искомую нуклеотидную последовательность, путём гибридизации разделённых гель-электрофорезом и фиксированных на твёрдом матриксе фрагментов ДНК с меченым комплементарным ДНК-зондом.

Вектор для клонирования — любая небольшая плазмида, фаг или ДНК-содержащий вирус животных, в которые может быть встроена чужеродная ДНК.

Врождённые болезни — болезни, имеющиеся при рождении.

Вставка — см. Инсерция.

Гамета — зрелая половая клетка.

Гаплоидный — содержащий одинарный набор хромосом.

Гаплотип — комбинация конкретных аллелей сцепленных локусов (генов) на одной хромосоме.

Гемизиготность — состояние организма, при котором какой-то ген представлен в одной хромосоме.

Ген — последовательность нуклеотидов в ДНК, которая обусловливает определенную функцию в организме или обеспечивает транскрипцию другого гена.

Ген-усилитель (энхансер) — короткий сегмент ДНК, который влияет на уровень экспрессии примыкающих к нему генов, увеличивая частоту инициации и транскрипции.

Генетическая ассоциация — достоверная взаимосвязь между заболеванием и определённым аллелем изучаемого гена.

Генетический риск — вероятность появления определённого наследственного заболевания.

Генная инженерия — совокупность приёмов, методов и технологий получения рекомбинантных РНК и ДНК, выделения генов из организма (клеток), осуществления манипуляций с генами и введения их в другие организмы.

Генная терапия (генотерапия) — введение генетического материала (ДНК или РНК) в клетку, функцию которой (или функцию организма) он изменяет.

Генодиагностика (или **ДНК-диагностика**) — совокупность методов по выявлению мутаций, приводящих к наследственной патологии.

Генокопия — клинический синдром, манифестирующий под маской известного наследственного заболевания с установленной генетической природой, но обусловленный мутацией в другом гене (локусе).

Геном — полная последовательность ДНК организма; общая генетическая информация, содержащаяся в клетках организма, или генетический состав клетки. Термин «геном» иногда употребляется для обозначения гаплоидного набора хромосом.

Геномика функциональная — изучение геномов для определения биологической функции всех генов и их продуктов, а также взаимодействий между генами.

Генотип — набор генов индивида или вся генетическая информация организма. Может относиться к конкретной паре аллелей, которые индивид имеет в данном участке генома.

Гетерозигота — клетка (или организм), содержащая два различных аллеля в конкретном локусе гомологичных хромосом.

Гетерозиготный организм — организм, имеющий две различные формы данного гена (разные аллели) в гомологичных хромосомах.

Гетероплазмия — наличие в клетках нормальных и мутантных молекул митохондриальной ДНК.

Гетерохроматин — бедная генами область хромосомы (иногда даже целая хромосома), имеющая плотную компактную структуру в интерфазе.

Гибридизация (ренатурация) — взаимодействие комплементарных цепей ДНК (или ДНК и РНК), приводящее к образованию двухцепочечной молекулы.

Гибридизация in situ — гибридизация между денатурированной ДНК клеток на предметном стекле и меченной радиоактивными изотопами или иммунофлюоресцентными соединениями одноцепочечной РНК или ДНК.

Голандрическое наследование — наследование, сцепленное с Y-хромосомой.

Гомозигота — клетка (или организм), содержащая два одинаковых аллеля в конкретном локусе гомологичных хромосом.

Гомозиготный организм — организм, имеющий две идентичные копии данного гена в гомологичных хромосомах.

Гомологичные хромосомы — хромосомы, одинаковые по набору составляющих их генов.

Гомоплазмия — наличие в клетках одного вида митохондриальной ДНК (нормальной или мутантной).

Группа сцепления — все гены, локализованные в одной хромосоме.

Дактилоскопия генная — выявление вариаций в числе и длине тандемных повторов ДНК.

Делеция — тип хромосомной мутации, при которой утрачивается участок хромосомы; тип генной мутации, при которой выпадает участок молекулы ДНК.

Денатурация — переход молекулы ДНК из двухцепочечной формы в одноцепочечную вследствие разрыва водородных связей между комплементарными основаниями.

Диплоидный — содержащий двойной набор хромосом.

ДНК кодирующая — последовательности, транскрибирующиеся в белковую структуру (син: экзоны).

ДНК комплементарная (кДНК) — последовательность ДНК, полученная с помощью обратной транскриптазы с информационной РНК.

ДНК повторяющаяся — последовательности разной длины, существующие в геноме в виде многократно повторяющихся копий; составляет большую часть генома.

ДНК-полимераза — фермент, осуществляющий комплементарный синтез (репликацию) ДНК.

Домен — участок аминокислотной последовательности белка, связанный с определённой функцией.

Доминантный — признак или соответствующий аллель, проявляющийся у гетерозигот.

Дрейф генов — изменение частот генов в ряду поколений, обусловленное случайными событиями митоза, оплодотворения и размножения.

Дупликация — тип хромосомной мутации, при которой удвоен какой-либо участок хромосомы; тип генной мутации, при которой удвоен какой-либо участок ДНК.

Зонд генетический — короткий отрезок ДНК или РНК (16–30 пар нуклеотидов) известной структуры или функции, меченный каким-либо радиоактивным или флюоресцентным соединением.

Иммунофлюоресцентные зонды — см. Зонд генетический.

Импринтинг геномный (генный или хромосомный) — механизм, с помощью которого различается активность гомологичных генов (или участков хромосом) у индивида в зависимости от родительского пола.

Инбредные браки — браки между кровными родственниками II или далее степени родства.

Инверсия — тип хромосомной мутации, при которой последовательность генов в участке хромосом изменена на обратную; тип генной мутации, при которой в определённом участке ДНК последовательность оснований заменена на обратную.

Инсерция — тип генной мутации, при которой имеется вставка отрезка ДНК в структуру гена.

Интрон — сегмент ДНК в гене, не содержащий информацию о структуре белкового продукта гена.

Информативная семья — семья с наследственным заболеванием, в которой имеется достаточное число больных и здоровых родственников из разных поколений (информативные мейозы), что позволяет оценивать расхождение признаков в изучаемой родословной при анализе генетического сцепления.

Кариотип — хромосомный набор клетки или организма.

Картирование — определение локализации гена на хромосоме.

генетическое — определение расположения изучаемого гена по отношению к другим генам в определённой хромосомной области.

физическое — установление точной последовательности сайтов (*см.*) и физического расстояния между ними (исчисляемого в парах нуклеотидов) в изучаемой хромосомной области.

Клон — генетически однородное потомство одной клетки.

Клонирование гена — получение необходимого числа (миллионов) идентичных копий определенного участка ДНК с использованием микроорганизмов.

Кодоминантные аллели — аллели, каждый из которых проявляется в гетерозиготе (например, группа крови АВ).

Кодон — три рядом находящихся основания, обеспечивающих включение одного аминокислотного остатка в полипептидную цепь, либо сигнал начала или завершения транскрипции.

Компаунд-гетерозиготность — состояние организма, при котором один и тот же локус на гомологичных хромосомах

представлен разными мутантными аллелями.

Комплементарность — свойство нуклеотидов образовывать пары по правилу A-T, C-G за счёт формирования водородных связей между ними в двухцепочечной молекуле ДНК или в гибридной молекуле ДНК/РНК.

Контига — смежные последовательности ДНК, созданные путём сборки перекрывающихся секвенированных фрагментов хромосомы.

Кордоцентез — процедура взятия крови из пупочной вены плода.

Коэффициент инбридинга — вероятность того, что у одного индивида два аллеля в данном локусе происходят от одного предка.

Кроссинговер — обмен участками между гомологичными (не сестринскими!) хроматидами в процессе мейоза.

Лайонизация — случайная инактивация одной из двух Х-хромосом в женской соматической клетке, благодаря которой обеспечивается сбалансированность генетического материала у индивидов мужского и женского пола.

Леталь — мутация, вызывающая гибель клетки или особи до достижения репродуктивного возраста.

Леталь генетическая — индивид, не способный к размножению.

Лизосомные болезни — группа наследственных болезней, характеризующихся унаследованной недостаточной продукцией лизосомных ферментов.

Липосомы — сферические частицы, искусственно получаемые на основе бимолекулярного слоя липидов.

Локус — область локализации определённого генетического элемента на хромосоме.

Локусная гетерогенность — наличие в рамках единой нозологической формы различных генетических вариантов заболевания, вызываемых мутациями самостоятельных генов в разных хромосомных локусах.

Маркёр — аллель (или признак), наследование которого прослеживается в потомстве.

Маркёр генетический — полиморфный участок ДНК строго определённой локализации, разные аллели которого позволяют дифференцировать различные по происхождению хромосомы и анализировать их сегрегацию в родословной.

Мейоз — два последовательных (1-е и 2-е) деления ядра зародышевой (половой) клетки при одном цикле репликации, в результате чего образуются гаплоидные клетки.

Миссенс-мутации — см. Мутация.

Митохондриальное наследование — наследование признаков, передаваемых через ДНК митохондрий.

Множественные аллели — наличие в популяции (или у вида) более двух аллелей одного и того же локуса.

Мозаик — индивид, у которого есть клетки с различными хромосомными наборами.

Мозаицизм — наличие у индивида клеток с двумя и более вариантами хромосомных наборов или генных мутаций.

Моносомия — состояние клетки, при котором какая-либо хромосома представлена в единственном числе, а не парой гомологичных хромосом.

Морфогенетические варианты врождённые (син.: микроаномалии развития, признаки или стигмы дизэмбриогенеза) — отклонения в развитии, выходящие за пределы нормальных вариаций, но не нарушающие функции органа.

Мультифакториальные болезни — болезни, которые развиваются в результате взаимодействия определённых комбинаций аллелей разных локусов и специфических воздействий факторов окружающей среды.

Мутант — организм, несущий мутантный аллель.

Мутация — изменение в наследственных структурах (ДНК, ген, хромосома, геном).

- **генная** — изменение последовательности нуклеотидов в определенном участке молекулы ДНК;
- **геномная** — изменение числа хромосом (кратное гаплоидному — полиплоидия, некратное — анеуплоидия);
- **динамическая** — мутация по типу экспансии тандемных тринуклеотидных повторов;
- **мажорная** — встречающаяся с высокой частотой в определённой популяции;
- **миссенс** — замена нуклеотида, сопровождающаяся изменением аминокислот-

ного шифра кодона и ведущая к замене аминокислоты в составе белка;

нейтральная (молчащая) — не сопровождающаяся изменением фенотипа;

нонсенс — замена нуклеотида, приводящая к замещению информационно значимого кодона на стоп-кодон и сопровождающаяся преждевременным обрывом трансляции;

нулевая — приводящая к отсутствию синтеза сколько-нибудь функционально значимого продукта;

регуляторная — затрагивающая регуляторные последовательности гена и нарушающая его экспрессию;

со сдвигом рамки — приводящая к нарушению нормального отсчета кодирующих триплетов (делеции или вставки участков молекулы ДНК, размеры которых не кратны трем основаниям);

сплайсинговая — затрагивающая сайт сплайсинга и приводящая к неправильному вырезанию интрона либо к удалению из молекулы РНК информационно значимой экзонной последовательности;

структурная — приводящая к протяженному (мультинуклеотидному) дефекту гена;

точковая (точечная) — затрагивающая один нуклеотид либо 1–2 соседних нуклеотида;

хромосомная — любое нарушение структуры хромосом (делеция, дупликация, инверсия, транслокация).

Наследственная болезнь — болезнь, для которой этиологическим фактором является генная, хромосомная или геномная мутация.

Наследуемость — часть общей фенотипической изменчивости, обусловленной генетическими факторами.

Неравновесное сцепление — неслучайное распределение частот аллелей генетических маркёров в исследуемой группе лиц по сравнению с общей популяцией.

Нонсенс-мутации — см. Мутация.

Норма реакции — границы выраженности фенотипов при одном и том же генотипе в различных условиях среды.

Носитель — индивид, имеющий одну копию гена, который обусловливает рецессивную болезнь, и одну копию нормального аллеля.

Обратная транскриптаза — фермент, осуществляющий перевод молекулы мРНК в молекулу кДНК (обратная транскрипция).

Однонуклеотидный полиморфизм (SNP) — варианты последовательностей ДНК у разных людей с вовлечением одной пары оснований.

Олигозонд — короткий участок ДНК (16–30 пар нуклеотидов), гибридизация с которым выявляет замену отдельных пар оснований.

Олигонуклеотид — короткая однонитевая молекула ДНК и РНК (16–30 пар нуклеотидов).

Онкоген — ген, принимающий участие в позитивном контроле клеточного цикла; повышение экспрессии онкогенов играет важную роль в развитии опухолей.

Панмиксия — случайный подбор лиц, вступающих в брак, в пределах всей популяции.

Пенетрантность — частота проявления фенотипа (признака или болезни), детерминируемого доминантным аллелем или рецессивным аллелем, но в гомозиготном состоянии.

Пероксисомные болезни — наследственные болезни обмена веществ, обусловленные нарушением биогенеза или функции пероксисом.

Плазмида — кольцевая бактериальная ДНК, способная к независимой репликации; искусственные плазмиды могут быть интегрированы в бактерии с целью амплификации ДНК для секвенирования.

Плейотропность — влияние одного гена на развитие двух или более фенотипических признаков.

Полигенные признаки — признаки, обусловленные многими генами, каждый из которых оказывает лишь небольшое влияние на степень экспрессии данного признака.

Полимеразная цепная реакция (ПЦР) — метод циклического синтеза *in vitro* огромного числа копий строго определенного участка ДНК длиной от десятков до нескольких тысяч пар нуклеотидов.

количественная — реакция, по результатам которой оценивается количественный выход продуктов амплификации с помощью соответствующих сканирующих устройств;

мультиплексная (мультипраймерная) — одновременная амплификация в одной реакции нескольких участков исследуемого гена;

обратно-транскриптазная — реакция, в которой матрицей служат молекулы кДНК.

Полиморфизм длин рестрикционных фрагментов (ПДРФ) — наличие участков ДНК разной длины после обработки ДНК определённой рестиктазой.

Полиморфизм — варианты последовательностей ДНК, распространённые в общей популяции с частотой не менее 1%.

Полиплоид — клетка (ткань или организм), имеющая три хромосомных набора или более.

Половые хромосомы — хромосомы, определяющие пол индивида (у человека — X- и Y-хромосомы).

Потеря гетерозиготности — возникновение мутации или делеции в соматической клетке в том же локусе гомологичной хромосомы, по которому организм гетерозиготен.

Праймер — олигонуклеотид, выполняющий роль «затравки» и инициирующий синтез полинуклеотидной цепи на ДНК- или РНК-матрице.

Предрасположенность генетическая — комбинация аллелей разных локусов, предрасполагающих в более раннему возникновению заболеваний под влиянием факторов окружающей среды и более тяжелому их течению.

Пренатальная диагностика — диагностика наследственных болезней или других нарушений в период внутриутробного развития.

Пробанд — лицо, с которого начинается сбор родословной.

Прогностическое (предсказательное) ДНК-тестирование — проведение ДНК-анализа у клинически здорового человека с целью установить его генетический «статус», который может привести к развитию наследственной болезни или болезни с наследственной предрасположенностью.

Промотор — регуляторный участок гена, с которым связывается РНК-полимераза перед началом транскрипции.

Просеивающие программы — (см. Скрининг).

Протеом — полный набор белков, кодируемых геномом.

Процессинг РНК («созревание» РНК) — процесс превращения первичного РНК-транскрипта в молекулу зрелой мРНК путем удаления интронов и полиаденилирования.

Псевдоген — участок ДНК, очень скудный по последовательности оснований с известным геном, но не выполняющий такой функции, либо из-за потери сигнализации трансляции (промоторной последовательности), либо несущий мутацию, которая предотвращает трансляцию.

Регуляторная область — сегмент ДНК, контролирующий наличие и степень экспрессии гена.

Рекомбинантная ДНК — молекула ДНК, «собранная» в пробирке при использовании сегментов ДНК из двух различных источников.

Ренатурация — см. Гибридизация

Репарация — исправление повреждений в молекуле ДНК и восстановление её нативной первичной структуры.

Рестриктаза (рестрикционная эндонуклеаза) — фермент бактериального происхождения, распознающий специфическую нуклеотидную последовательность длиной от 4 до 10 пар нуклеотидов и «разрезающий» двунитевую молекулу ДНК в этом месте.

Рестрикционный анализ — метод анализа ДНК с использованием рестрикционных эндонуклеаз.

Рецессивный — признак или соответствующий аллель, который проявляется только в гомозиготном состоянии.

РНК-полимераза — фермент, осуществляющий синтез РНК на ДНК-матрице.

Родословная — схема, показывающая родство между членами одной семьи в ряду поколений.

Сайт — определенное место (позиция) в молекуле ДНК.

рестрикции — специфическая нуклеотидная последовательность длиной 4–10 пар нуклеотидов, распознаваемая рестриктазой;

сплайсинга — специфическая нуклеотидная последовательность на границе между экзоном и интроном, выполняющая сигнальную роль для правильного протекания сплайсинга.

Сантиморганида (сМ) — единица генетического расстояния между локусами;

1 сМ соответствует частоте рекомбинационных событий между локусами, равной 1% (эквивалентна в среднем примерно 1 млн пар нуклеотидов).

Секвенирование — определение последовательности нуклеотидов в молекуле ДНК или последовательности аминокислот в молекуле белка.

Семейные болезни — болезни, наблюдающиеся у нескольких членов семьи в одном или нескольких поколениях.

Сибсы — братья и сёстры.

Скрининг (син.: просеивание) — обследование больших групп людей на выявление каких-либо состояний (болезней или носительства) с целью активной профилактики тяжёлых форм болезней; предположительное выявление не диагностированной ранее болезни с помощью простых методов, дающих быстрый ответ.

Сплайсинг — процесс удаления интронов и объединения экзонов в зрелую мРНК.

Стоп-кодон — нуклеотидный триплет, являющийся сигналом окончания трансляции.

Сцепление генов — совместная передача генов (признаков).

Тандемные повторы — множественные и расположенные друг за другом копии определённой последовательности ДНК, число которых варьирует у разных индивидов (варьирующее число тандемных повторов — VNTR — сокр. по англ.).

динуклеотидные — из 2 нуклеотидов (обычно CA); используются в качестве генетических маркёров;

тринуклеотидные — из 3 нуклеотидов; увеличение их числа (экспансия) приводит к наследственным болезням нервной системы (динамические мутации).

Тельца Барра — половой хроматин.

Токсикогеномика — раздел генетики, изучающий гены и их продукты, имеющие существенное значение в адаптивном ответе на токсические воздействия.

Трансгенные организмы — животные, растения, микроорганизмы, вирусы, генетическая программа которых изменена с помощью методов генной инженерии.

Трансгеноз — процедура (или процесс) передачи дополнительной чужеродной генетической информации в организм, клетку.

Транскриптом — полный набор активированных генов, мРНК или транскриптов в определённой ткани в определённый момент времени.

Транскрипция — считывание наследственной информации при экспрессии гена.

Транслокация — хромосомная мутация, характеризующаяся изменением положения сегмента хромосомы.

Трансляция — передача наследственной информации; синтез белковой молекулы или перевод последовательности оснований мРНК в последовательность аминокислот в полипептидной цепи.

Трисомия — наличие добавочной хромосомы в кариотипе диплоидного организма; вид полисомии, при котором имеются три гомологичные хромосомы (индивид с трисомией называется трисомиком).

Фактор транскрипции — белок, связывающийся с регуляторной областью гена и регулирующий его экспрессию.

Фармакогеномика — создание новых типов лекарств на основе геномной информации.

Фенокопия — клинический синдром, сходный по своим проявлениям с наследственным заболеванием, но имеющий негенетическую природу возникновения.

Фенотип — наблюдаемые признаки, проявляющиеся в результате действия генов в определенных условиях среды.

Фетоскопия — процедура, позволяющая визуально обследовать плод в матке при помощи волоконно-оптической техники.

Фетотерапия (плодная терапия; пренатальная терапия) — лечение плода до рождения.

Хромосомная мутация (или аберрация) — изменение в структуре хромосомы.

Хромосомный набор — совокупность хромосом в ядре гаметы, зиготы или соматической клетки.

Х-сцепленное наследование — тип наследования признаков, гены которых локализованы в Х-хромосоме.

Экзон — отдельный фрагмент прерывистого гена, сохраняющийся в зрелой РНК.

Экспансия тринуклеотидных повторов — патологическое увеличение числа копий внутригенных тандемных последова-

тельностей, состоящих из 3 нуклеотидов; этот тип мутаций называют также динамическими мутациями.

Экспрессивность — степень фенотипической выраженности (проявления) генетически детерминируемого признака.

Экспрессируемая короткая последовательность: 1) англ. — expressed sequence tag — EST — короткая последовательность (100–500 нуклеотидов) обычно из одного конца клонированной ДНК; используется для идентификации генов, альтернативного сплайсинга и распределения транскриптов в тканях; 2) англ. — sequence tagged sites — STS — короткие секвенированные последовательности ДНК с известной геномной локализацией.

Экспрессия гена — активизация транскрипции гена, в процессе которой на смысловой нити ДНК синтезируется мРНК.

Электропорация — процедура для переноса чужеродной ДНК в клетки.

Эуплоидия — наличие у индивида полных наборов хромосом.

Эухроматин — богатые генами участки хромосом.

Эффект основателя — высокая частота встречаемости идентичных локусов как результат наследования от единого предка.

Эффект положения (гена) — изменение экспрессии гена при «переносе» его из нормального хромосомного «окружения» в новое (например, в область гетерохроматина).

Словарь признаков дизморфогенеза

Агенезия (аплазия) — полное врождённое отсутствие органа или его части.

Акромикрия — диспропорционально маленькие кисти и стопы.

Акроцефалия (башенный череп) — череп с высоким лбом, сглаженными надбровными и височными выступами вследствие преждевременного окостенения венечного и затылочного швов.

Алопеция — полное или частичное отсутствие волос на голове.

Аниридия — отсутствие радужной оболочки.

Анодонтия — отсутствие постоянных зубов.

Анонихия — врождённое отсутствие любого количества ногтей.

Антимонголоидный разрез глаз — наружные углы глаз располагаются ниже внутренних.

Анофтальмия — врождённое отсутствие глазного яблока.

Арахнодактилия (паукообразные пальцы) — узкая длинная ладонь с длинными пальцами.

Артрогрипоз — множественные врождённые контрактуры суставов.

Ателия — отсутствие сосков.

Атрезия — полное отсутствие канала или естественного отверстия.

Афакия — отсутствие хрусталика.

Блефарофимоз — короткая и узкая глазная щель.

Брахидактилия — укорочение пальцев рук или ног.

Витилиго — очаговая депигментация кожи.

Вормиевы косточки — вставочные косточки в черепе.

Гетерохромия радужки — неодинаковое окрашивание различных участков радужки.

Гиперодонтия — наличие сверхкомплектных зубов.

Гипертелоризм — широко расставленные глаза; оценивается по межорбитальному индексу (МИ): в числителе — расстояние между орбитами, умноженное на 100; в знаменателе — окружность головы в см. При гипертелоризме МИ больше 6,8.

Гипертрихоз — замена пушковых волос грубыми пигментированными волосами.

Гиподонтия — уменьшенное количество зубов по сравнению с возрастной нормой.

Гипоплазия — недоразвитие органа, проявляющееся дефицитом относительной массы или размера органа.

Гипоспадия — нижняя расщелина уретры со смещением наружного отверстия мочеиспускательного канала.

Гипотелоризм — близко расположенные глаза; межорбитальный индекс (МИ) меньше 3,8 (*см.* Гипертелоризм).

Гипотрихоз — поредение волос вследствие недостаточного роста.

Гирсутизм — чрезмерное оволосение по мужскому типу у женщин.

Диастема — промежуток между верхними или нижними центральными резцами от 3 мм и более.

Дискория («кошачий глаз») — щелевидный зрачок.

Дистихиаз — двойной ряд ресниц.

Долихостеномелия — длинные тонкие конечности.

Изодактилия — примерно равная длина II, III, IV, V пальцев.

Камптодактилия — сгибательная контрактура в межфаланговых суставах пальцев кисти.

«Карпий рот» — рот с опущенными углами рта и дугообразной верхней губой.

Клинодактилия — латеральное или медиальное искривление пальца.

Клювовидный нос — нос в виде птичьего клюва.

Колобома радужки — щелевидный дефект радужной оболочки глаза.

Конская стопа (pes equinus) — контрактура голеностопного сустава, при которой стопа фиксирована в положении чрезмерного подошвенного сгибания.

Короткий мизинец (симптом Дюбуа) — конец мизинца не достигает складки концевой фаланги IV пальца.

Краниостеноз — уменьшение объёма черепа с задержкой развития головного мозга вследствие преждевременного зарастания швов.

Крипторхизм — отсутствие одного или обоих яичек в мошонке, обусловленное задержкой их внутриутробного перемещения из забрюшинного пространства. Яички могут располагаться в паховом канале или в брюшной полости.

Крыловидные складки (птеригии) — вертикальные кожные складки на боковых поверхностях шеи.

Лагофтальм — неполное смыкание век.

Макроглоссия — увеличенный язык.

Макроорхизм — увеличенные яички.

Макросомия — чрезмерно увеличенные размеры и масса тела.

Макростомия — чрезмерно широкая ротовая щель.

Макротия — увеличенные ушные раковины.

Макрофаллос — увеличенный половой член.

Макроцефалия —увеличеный череп более чем на 10% от возрастной нормы.

Микрогения — уменьшенная нижняя челюсть.

Микроглоссия — уменьшенный язык.

Микрогнатия — уменьшенная верхняя челюсть.

Микромелия — укороченные, но имеющие все сегменты конечности.

Микроорхизм — уменьшенные яички.

Микросомия — чрезмерно уменьшенные размеры и масса тела.

Микростомия — уменьшенная ротовая щель.

Микротия — уменьшенные размеры ушной раковины.

Микрофаллос — уменьшенный половой член.

Микрофтальмия — уменьшенные размеры глазного яблока.

Микроцефалия — уменьшенный череп более чем на 10% по сравнению с возрастной нормой.

Монголоидный разрез глаз — наружные углы глаз располагаются выше внутренних.

«Мыс вдовы» — клиновидный рост волос на лбу.

Оксицефалия — асимметричная акроцефалия или смещение «башни» черепа в одну сторону.

Олигодактилия — уменьшение числа пальцев на кистях или стопах.

Палатосхиз — расщелина неба.

«Папиросные» рубцы — рубцы, напоминающие папиросную бумагу.

Пахионихия — утолщение ногтей.

Пилонидальная ямка (сакральный синус) — слепо заканчивающийся канал, открывающийся в межягодичной складке у копчика.

Плагиоцефалия — асимметрия правой и левой стороны черепа.

Платицефалия — череп с плоским сводом.

Полая стопа (pes excavatus) — чрезмерно высокий свод стопы.

Полидактилия постаксиальная — дополнительные пальцы со стороны V пальца кисти или стопы.

Полидактилия преаксиальная — дополнительные пальцы со стороны I пальца кисти или стопы.

Полителия — избыточное количество сосков.

Поперечная ладонная складка («обезьянья» складка) — поперечная борозда, идущая через всю ладонь.

Преаурикулярные папилломы — доброкачественные опухоли в виде сосочков впереди ушной раковины.

Преаурикулярные фистулы (ямки) — слепо оканчивающиеся ходы перед ушной раковиной (являются рудиментом I жаберной дуги).

Прогения — выступающая нижняя челюсть.

Прогнатия — выдвинутая вперед верхняя челюсть.

Птоз — опущение века или внутренних органов.

Пяточная стопа (pes calcaneus, выступающая пятка) — контрактура голеностопного сустава с фиксацией стопы в положении разгибания.

Расщелина позвоночника (spina bifida) — неполное закрытие позвоночного канала.

Ретрогнатия — смещение верхней челюсти назад.

Сандалевидная щель — большой промежуток между I и II пальцем стопы.

Седловидный нос — впадина в средней части спинки носа с выступающими вперед ноздрями из-за недоразвития костной части носовой перегородки.

Синдактилия (кожная или костная) — сращение пальцев, частичное или тотальное.

Синофриз — рост бровей над переносьем, создающий объединённую линию бровей («слившиеся» или «сросшиеся» брови).

Скафоцефалия (ладьеобразный череп) — удлиненный череп с выступающим гребнем на месте преждевременно заросшего сагиттального шва.

Стопа-качалка — стопа с плоско-выпуклой подошвенной поверхностью и выступающей кзади пяткой.

Стрии — линейные полоски истончённой кожи.

Телекант — латеральное смещение внутренних углов глазных щелей при нормально расположенных орбитах и глазных яблоках.

Тригоноцефалия — расширение черепа в затылочной и сужение в лобной части.

Тристихиаз — тройной ряд ресниц.

Уздечка языка короткая — укорочение уздечки или прикрепление ее в области кончика языка, приводящее к ограничению его подвижности.

Фильтр — расстояние от нижней точки носовой перегородки до красной каймы верхней губы.

Череп в форме трилистника — высокий выбухающий лоб, плоский затылок, выпячивание височных костей с вдавлением в местах их соединения с теменными костями.

Шалевидная мошонка — мошонка, окружающая валиком спинку полового члена.

Экзофтальм — смещение глазного яблока вперед с расширением глазной щели.

Эктродактилия — клешневидные кисти или стопы из-за отсутствия одного или нескольких пальцев.

Энофтальм — смещение глазного яблока назад; более глубокое, чем в норме, расположение глазного яблока в глазнице.

Эпикант — вертикальная кожная складка, прикрывающая внутренний угол глазной щели.

Эписпадия — верхняя расщелина уретры.

Справочник основных наследственных и врождённых заболеваний

(Справочник составлен по «2000 болезней от А до Я». М.: *ГЭОТАР–МЕД*, 1998; при отсутствии отсылок, приведённых в тексте этого раздела, обращайтесь непосредственно к «2000 болезней»)

Аденоматоз полиэндокринный

Семейный полиэндокринный аденоматоз (СПЭА) — заболевание, характеризующееся развитием опухолей в двух и более эндокринных железах, чаще в островках *Лангерганса* поджелудочной железы и паращитовидной железе (источник — главные клетки). Различают три типа СПЭА:

• Тип I (синдром *Вермера*, *131100, 11q13, ген *MEN1*, ℜ): вовлечены паращитовидные железы, островки *Лангерханса* поджелудочной железы и гипофиз.

- Гиперпаратиреоз возникает примерно у 90% пациентов (у четверти из них — гиперплазия всех паращитовидных желёз).
- Опухоли островковой ткани поджелудочной железы находят у 80% больных (как правило, гастринома, глюкагонома или инсулинома).
- Аденомы гипофиза наблюдают в 65% случаев язвы желудка, вызванной панкреатической гастриномой.

• Тип II (синдром *Сиппла*, #171400, 10q11.2, онкоген *RET*, [164761], ℜ): заболевание следует подозревать у любого родственника больного, имеющего медуллярный рак щитовидной железы.

- Медуллярную карциному щитовидной железы обнаруживают у всех больных.
- Феохромоцитомы наблюдают приблизительно у 40% больных.
  - Опухоли обычно двусторонние, иногда злокачественные.
  - В большинстве случаев проявления феохромоцитомы возникают позже, чем признаки рака щитовидной железы.
- Гиперплазия паращитовидных желёз появляется у 60% пациентов.

• Тип III (#162300, 10q11.2, онкоген *RET*, ℜ) расценивают как вариант типа II (иногда обозначают тип IIb, тогда синдром *Сиппла* обозначают как тип IIa).

- Как и при СПЭА типа II, развиваются медуллярный рак щитовидной железы и феохромоцитома.
- Наиболее характерные признаки: деформации скелета и множественные невриномы слизистых оболочек.
- СПЭА III проявляется в более молодом возрасте (чаще до 20 лет) и протекает гораздо агрессивнее; необходима как можно более ранняя диагностика.

Лечение

• СПЭА I

- В первую очередь следует устранить гиперпаратиреоидное состояние. В результате может быть уменьшена секреция гастрина, что благоприятствует заживлению язв желудка.
  - Необходима субтотальная паратиреоидэктомия, поскольку заболевание обычно протекает с гиперплазией всех четырёх желёз.

- Если гипергастринемия и язвенная болезнь желудка не поддаются лечению, необходимо удалить опухоль, продуцирующую гастрин.
- Если опухоль поджелудочной железы удалить не удаётся, а применение H_2-блокаторов не приводит к заживлению язв, выполняют резекцию желудка или гастрэктомию.

♦ Опухоли гипофиза удаляют путём транссфеноидальной гипофизэктомии.

• СПЭА II

♦ Медуллярная карцинома щитовидной железы (лечение эффективно на стадии предрака [гиперплазия С-клеток], показана тотальная тиреоидэктомия).

♦ Феохромоцитома или гиперплазия мозговой части надпочечника: в первую очередь проводят их лечение (до тиреоидэктомии), иначе при выполнении операции на щитовидной железе возможен гипертензионный криз.

♦ Гиперпаратиреоз может быть излечен путём тотальной тиреоидэктомии.

• СПЭА III. Терапия аналогична типу II. Поскольку тип III протекает особенно агрессивно, необходимо раннее и радикальное лечение.

Синонимы • Множественный эндокринный аденоматоз • Семейный эндокринный аденоматоз • Множественные эндокринные неоплазии.

Сокращение. СПЭА — семейный полиэндокринный аденоматоз.

МКБ. **D44.8** Неопределённое новообразование с поражением более чем одной эндокринной железы

MIM • **131100** Тип I • **171400** Тип II • **162300** Тип III

Акаталазия

Каталаза (*115500, КФ 1.11.1.6, ген *CAT*). Точечные мутации гена приводят к развитию акаталазии (акаталаземия, *Такахары* болезнь): врождённое отсутствие или низкий уровень каталазы крови, часты повторяющиеся инфекции и изъязвления дёсен, полости рта, носоглотки вследствие невозможности или ослабления гидролиза H_2O_2 • Примечания • Болезнь впервые описал отоларинголог *Такахара* • Распространённость акаталазии особенно велика в Японии (частота гетерозигот 1,4%).

Алкаптонурия

Алкаптонурия (гомогентизинурия) — врождённое нарушение обмена фенилаланина и тирозина (недостаточность гомогентизат-1,2-диоксигеназы [*203500, КФ 1.13.11.5, ген *AKU*, 3q2, p]), характеризующееся экскрецией гомогентизиновой кислоты с мочой. Клинически обычно проявляется остеоартритами. Диагностика • При хранении мочи или добавлении щёлочи моча темнеет (результат образования продуктов полимеризации гомогентизиновой кислоты) • Охроноз (например, голубоватая окраска ушей) и артриты. Лечение симптоматическое. **МКБ**. **E70.2** Нарушения обмена тирозина.

Аминоацидурия

Аминоацидурия (аминокислотурия) — выведение повышенного количества аминокислот с мочой или наличие в моче продуктов их обмена, в норме не содержащихся в ней (например, кетоновые тела); развивается преимущественно вследствие наследственных нарушений транспорта аминокислот через эпителий почечных каналь-

цев. Суммарная частота различных *урий* (включая фенилкетонурию) достигает (по некоторым, скорее заниженным, оценкам) 1:200 новорождённых.

• Аминоацидурия двухосновная — наследственный дефект (ρ) транспорта лизина, орнитина и аргинина (но не цистина). Тип I (*222690): диарея, выраженное отставание в умственном развитии, непереносимость фенотиазинов. Тип II (222700, 14q11.2, ген *LPI*) изучен у финнов: для гомозигот характерны гипераммониемия, непереносимость белка (лизинумилеская).

• Аргининосукцинатная ацидурия — фермент цикла мочевины (*207900, КФ 4.3.2.1, 7cen–q11.2, ген *ASL*, ρ) аргининосукциназа катализирует расщепление N-(*l*-аргинино)сукцината до *l*-аргинина и фумарата; при наследуемом нарушении (аргининосукцинатная ацидурия) повышена экскреция аргининянтарной кислоты, наблюдаются эпилепсия, атаксия, задержка умственного развития, поражения печени.

• Аспартатглутаматурия (222730, 9p24, ген *EAAC1*, ρ). Клинически: умственная отсталость, гипогликемия голодания.

• Болезнь *Хартнапов — см. Триптофанурия.*

• Гомоцистинурия. Разной выраженности отставание в умственном развитии, психическая патология, высокий риск сердечно-сосудистых катастроф (*см. Гомоцистинурия*).

• Иминоглицинурия — наследственный дефект транспорта пролина, гидроксипролина и глицина (*242600, ρ). Клинически: атрофия сосудистой оболочки глаза и сетчатки, отставание в умственном развитии. Лабораторно: гидроксипролинурия, гиперглицинурия, пролинурия.

• Кетоацидурия — недостаточность сукцинил-КоА-ацетоацетат трансферазы (#245050, КФ 2.8.3.5, 5p13, дефект гена *SCOT* [601424], ρ) — фермента митохондриального матрикса, катализирующего первую ступень распада кетоновых тел. Клинически: тяжёлый рецидивирующий кетоацидоз, рвота, одышка. Лабораторно: недостаточность сукцинил-КоА-3-ацетоацетат трансферазы, кетонурия.

• Метилмалоновая ацидурия — *см. Ацидурия метилмалоновая.*

• Орнитинурия — *см.* «Орнитин-δ-аминотрансфераза» в статье *Недостаточность ферментов цикла мочевины.*

• Синдром *голубой пелёнки — см. Триптофанурия.*

• Триметиламинурия (синдром *рыбного запаха*, #602079, 1q23–q25, ген *FMO3*) развивается при мутациях гена, кодирующего флавин монооксигеназу 3 (136132, КФ 1.14.13.8). Имеющие отвратительный запах триметиламины — продукт кишечного бактериального брожения (субстрат — холин яичного желтка, печени, требухи, сыров, овощей, соевых бобов, гороха; триметиламины содержат морские рыбы). При триметиламинурии эти зловонные соединения выделяются с мочой, потом, выдыхаемым воздухом. Для гомозигот также характерны тахикардия, тяжёлые гипертензионные кризы (например, после употребления содержащего тирамин сыра).

• Цистинурия. Нефролитиаз, часто осложняющийся почечной недостаточностью.

• Цитруллинурия — *см.* «Аргининосукцинат синтетаза» в статье *Недостаточность ферментов цикла мочевины.*

Лечение проводят индивидуально (в зависимости от конкретного дефекта). Общие принципы: • Диета с пониженным содержанием белка • Обильное питьё • Ощелачивание мочи для предупреждения образования камней • D-пеницилламин (в рефрактерных случаях при цистинурии) • Никотинамид внутрь (при болезни *Хартнапа*) • Литотомия (по показаниям).

Профилактика. Серьёзные и нерешённые проблемы — доступная сеть генетического консультирования и тотальный скрининг новорождённых (как и ЭКГ для идентификации врождённых дефектов сердечно-сосудистой системы).

МКБ. E72.9 Нарушение обмена аминокислот неуточнённое

MIM • 222730 Аспартатглутаматурия • **242600** Иминоглицинурия • **602079** Триметиламинурия • Аминоацидурия двухосновная (**222690**, **222700**)

Амиотрофии

Амиотрофия — нарушение трофики мышц, сопровождающееся истончением мышечных волокон и уменьшением их сократительной способности, обусловленное поражением нервной системы: мотонейронов (на различных уровнях ЦНС — нейроны двигательной коры, ядер ствола мозга, передних рогов спинного мозга) или периферических нервных волокон. Различают амиотрофии наследственные и симптоматические.

Амиотрофии наследственные — общее название группы чувствительных и двигательных невропатий, а также других заболеваний, дифференцируемых по электрофизиологическим критериям и сочетанным нарушениям (например, атаксии, ретинит, глухота).

- Невральная амиотрофия *Шарко–Мари–Тута*.
- Спинальная амиотрофия *Верднига–Хоффмана* (*253300, 5q, ген *SMA*, ρ): проявляется на 1-м году жизни (при медленном течении — в возрасте до 4 лет). Прогрессирующая дегенерация двигательных нейронов передних рогов спинного мозга и ствола мозга. Клинически: периферические параличи и амиотрофии конечностей и туловища, слабость, бульбарные симптомы; различают три формы заболевания: врождённую, раннюю детскую и позднюю. ⇔ *Верднига–Хоффмана* болезнь ⇔ наследственная спинальная амиотрофия ⇔ атрофия семейная спинальная детского возраста ⇔ *Верднига–Хоффмана* прогрессирующая мышечная атрофия.
- Спинальная юношеская псевдомиопатическая мышечная атрофия *Кугельберга–Веландер* (*253600, ρ; *158600, ℜ): медленно прогрессирующая атрофия мышц проксимальных отделов конечностей, обусловленная поражением мотонейронов передних рогов спинного мозга; проявляется слабостью, непроизвольными сокращениями отдельных мышц; начало заболевания в возрасте от 2 до 17 лет. ⇔ атрофия псевдомиопатическая ⇔ дистрофия мышечная прогрессирующая с фибриллярным подёргиванием ⇔ *Кугельберга–Веландер* болезнь ⇔ юношеская (ювенильная) мышечная атрофия.
- Синдром *Дежерина–Сотта* (#145900, гены белков миелина *MPZ* и *PMP22*, ℜ, ρ): гипертрофическая интерстициальная невропатия, манифестирующая у детей прогрессирующей мышечной слабостью и расстройствами чувствительности; постепенно исчезают глубокие сухожильные рефлексы ⇔ гипертрофическая невропатия *Дежерина–Сотта* ⇔ наследуемая моторная и сенсорная невропатия типа III ⇔ *Дежерина–Сотта* невропатия.
- Другие наследственные амиотрофии.
  - Мышечная атрофия с атаксией, пигментный ретинитом и сахарным диабетом (*158500, ℜ).
  - Мышечная атрофия злокачественная неврогенная (158650, ℜ): начало в возрасте 28–62 лет, быстрое злокачественное течение, смерть от паралича дыхательной мускулатуры.

- Миопатия врождённая с умственной отсталостью, малым ростом и гипогонадотропным гипогонадизмом (синдром *Чадлея*, 253320, ρ). Клинически: врождённая непрогрессирующая миопатия, умеренная мышечная слабость, тяжёлая умственная отсталость, птоз, гипомимия, выраженный поясничный лордоз. Лабораторно: биопсия мышц — колебания диаметра мышечных волокон, атрофия волокон типа I, участки исчезновения поперечной исчерченности и митохондрий.
- Амиотрофия лопаточно-малоберцовая (*181400, ℜ).
- Амиотрофия неврогенная лопаточно-малоберцовая, новоанглийский тип (*181405, 12q24.1–q24.31, ген *SPSMA*, ℜ).
- Лопаточно-малоберцовая миопатия (лопаточно-малоберцовый синдром, миопатический тип, *181430, 12q13.3–q15, ген *SPM*, ℜ).
- Атрофия мышечная спинальная лопаточно-малоберцовая (271220, ρ).

Амиотрофии симптоматические

- Гипергликемическая (диабетическая) — амиотрофия, развивающаяся при сахарном диабете вследствие непосредственного влияния гипергликемии на мышечную ткань и нервные волокна.
- Гипогликемическая — амиотрофия, развивающаяся при нарушении функций поджелудочной железы вследствие повреждающего действия длительной гипогликемии на мотонейроны передних рогов спинного мозга.
- Миопатия эндокринная — синдром, клинически сходный с миопатией, развивающийся при некоторых нарушениях эндокринной системы (например, при гипер- и гипотиреозе, акромегалии, болезни *Аддисона*), а также при лечении глюкокортикоидами.

МКБ • **G60.0** Наследственная моторная и сенсорная невропатия • **G73.0*** Миастенические синдромы при эндокринных болезнях

MIM • **145900** *Дежерина–Сотта* синдром • **253300** Спинальная амиотрофия *Верднига–Хоффмана* • Спинальная юношеская псевдомиопатическая мышечная атрофия *Кугельберга–Веландер* (**253600**, **158600**)

Анемия *Фанкони*

Анемия *Фанкони* — наследственное заболевание, характеризующихся панцитопенией в периферической крови вследствие угнетения кроветворной функции костного мозга, множественными пороками развития и дефектами репарации ДНК.

Этиология Существует 4 группы комплементации, т.е. не менее 4 генов, мутация любого из которых ведёт к развитию апластической панцитопении 4 типов (все ρ).

- Группа A (тип 1 анемии *Фанкони*, *227650, 20q13.2–q13.3, дефекты генов *FA1*, *FA*, *F*, ρ).
- Группа B (тип 2, *227660, дефект гена *FA2*, ρ).
- Группа C (тип 3, *227645, 9q22.3, дефект гена *FACC*, ρ).
- Группа D (тип 4, *227646, дефект гена *FA4*, ρ).

Клиническая картина • Характерные черты апластических анемий

- Общие признаки (одышка, бледность кожных покровов и слизистых оболочек, тахикардия, слабость, систолический шум на верхушке сердца, снижение массы тела).
- Частое присоединение инфекционно-воспалительных и гнойно-некротических процессов различной локализации вследствие лейкопении (нейтропении).

- Крупные и мелкие кровоизлияния (в том числе в сетчатку глаза), кровотечения различной локализации (меноррагия, мелена, носовые кровотечения), обусловленные тромбоцитопенией • Анемия *Фанкони*. Существует 2 типа
- *Классический* (тип I).
  - Низкий рост.
  - Микроцефалия.
  - Деформации скелета (отсутствие или гипоплазия I пястной или лучевой кости).
  - Аномалии почек и сердца.
  - Гипоспадия.
  - Гиперпигментация кожи.
  - Глухота.
- *Тип 2* характеризуется наличием малых аномалий развития.

Лабораторные исследования

- Макроцитоз (в отличие от приобретённой апластической анемии).
- Повышение содержания HbF.
- Отсутствие выраженной панцитопении до 3–8-летнего возраста.
- Ломкость хромосом, дефекты репарации, повышенная чувствительность хромосом к диэпоксибутану, митомицину и ультрафиолетовым лучам.

Пункция костного мозга — при пункции костного мозга часто не обнаруживают изменений.

Специальные исследования • КТ области тимуса при подозрении на тимому • Рентгенологическое исследование костей предплечья (возможно обнаружение аномалий развития лучевой кости) и I пальцев кистей (конституциональная анемия) • УЗИ почек.

Дифференциальная диагностика • Гипопластическая анемия (в том числе транзиторная эритробластопения у детей) • Миелодиспластический синдром • Пароксизмальная ночная гемоглобинурия • Острый лейкоз • Волосатоклеточный лейкоз • Системная красная волчанка • Диссеминированная инфекция • Гиперспленизм • Анемии при гипотиреозе, гипопитуитаризме и заболеваниях печени.

Лечение

Тактика ведения • Стационарное лечение в гематологическом отделении. При нейтропении показана изоляция для предупреждения возможного инфицирования • Исключение причинных факторов • Исследование Аг системы HLA больных и членов их семей.

Хирургическое лечение • Трансплантация костного мозга пациентам с выраженной апластической анемией, особенно в возрасте до 30 лет — метод выбора (при наличии HLA-идентичного донора) • Трансплантация от неродственных доноров в случае неэффективности проводимого лечения • Тимэктомия при тимоме.

Консервативное лечение

- Проводят при отсутствии донора для трансплантации костного мозга.
- Антитимоцитарный глобулин (тимоглобулин). Для выявления повышенной чувствительности сначала необходимо проведение кожной пробы.
  - Препарат выбора для лечения пациентов пожилого возраста или при отсутствии донора для трансплантации костного мозга.
  - Курсовая доза 160 мг/кг, разделённая на 4 введения, в течение первых 4 дней лечения
  - Необходимую дозу препарата растворяют в 500 мл 0,9% раствора хлорида натрия и вводят внутривенно капельно в течение 4–6 ч.

  - Развитие анафилактической реакции — абсолютное показание к прекращению применения препарата.
- Циклоспорин (почти настолько же эффективен, как тимоглобулин).
  - Начальная доза 5 мг/кг/сут внутрь или 3 мг/кг внутривенно. Далее дозы подбирают, исходя из концентрации циклоспорина в крови, определяемой ежедневно.
  - При отсутствии эффекта в течение 120 дней препарат отменяют.
- Метилпреднизолон — по 2 мг/кг/сут внутривенно с 1-го по 14-й день лечения, по 1 мг/кг с 15-го по 21-й день.
- Колониестимулирующие факторы (лейкомакс) — при неэффективности тимоглобулина или циклоспорина.
  - Начальная доза — 5 мкг/кг/сут подкожно до увеличения количества гранулоцитов более 1000/мкл.
  - При отсутствии эффекта в течение 14 дней дозу удваивают.
- Поддерживающая терапия
- Оксигенотерапия.
- Санация полости рта.
- Переливание компонентов крови (назначать с осторожностью!).
- Андрогены редко эффективны.

Осложнения терапии • Геморрагический синдром • Инфекционные осложнения • Гемосидероз при переливании крови • Сердечная недостаточность • Почечная недостаточность • Токсический гепатит • Анафилактический шок (при использовании антитимоцитарного глобулина) • Развитие острого лейкоза.

Течение и прогноз Выживаемость не превышает 4 лет при изолированной заместительной терапии. Прогноз значительно благоприятнее при эффективности андрогенов или трансплантации костного мозга.

Синоним: синдром *Фанкони*.

МКБ D61 Другие апластические анемии

MIM • **227650** Анемия *Фанкони*, тип 1 • **227660** Анемия *Фанкони*, тип 2 • **227645** Анемия *Фанкони*, тип 3 • **227646** Анемия *Фанкони*, тип 4

Аниридия

Аниридия (иридеремия) — отсутствие части или всей радужной оболочки вследствие аномалии развития или травмы глаза. Известно несколько аутосомно-доминантных и множество аутосомно-рецессивных наследуемых форм, в том числе синдром *Джиллеспи* (*206700, р; мозжечковая атаксия, отставание в умственном развитии, гипоплазия мозжечка), аниридия с односторонней аплазией почки и умственной отсталостью (206750, р). **МКБ**. **Q13.1** Отсутствие радужки.

Атаксия-телеангиэктазия

Атаксия-телеангиэктазия — наследственное заболевание с мозжечковой атаксией, телеангиэктазиями, нарушением иммунитета и склонностью к злокачественным новообразованиям; повышена ломкость хромосом; клетки больных чувствительны к действию ионизирующей радиации.

Частота. 1:300 000 новорождённых.

Генетические аспекты. Дефектный фермент при атаксии-телеангиэктазии — ДНК-топоизомераза (208900, КФ 5.99.1.3, ген *ATM*, 11q22–q23, р).

Клиническая картина

• Поражение ЦНС

♦ Мозжечковая атаксия появляется с первых лет жизни (после того как пациент начинает ходить) и прогрессирует с возрастом.

♦ Экстрапирамидные симптомы — гипокинезия, хореоатетоз (могут появиться в более старшем возрасте).

♦ Спиномозжечковая атаксия с нарушением глубокой и вибрационной чувствительности появляется в возрасте 12–15 лет.

♦ Окуломоторная апраксия (нарушение функций глазодвигательных нервов.

• Нарушения иммунитета

♦ Гипоплазия тимуса.

♦ Снижение сывороточного содержания IgG_2 или IgA. Концентрации IgE и IgM могут быть нормальными. Рано развиваются лимфопения и снижение клеточного иммунитета в тестах на внутрикожное введение Аг.

• Поражение сосудов. Телеангиэктазии — образования венозного происхождения, появляются позже, чем атаксия (в возрасте 3–6 лет), сначала на конъюнктиве (сосудистые *паучки*), затем на коже лица, ушных раковин, локтевых сгибов, подколенных ямок, в местах трения кожи.

• Поражение других систем

♦ Раннее поседение волос.

♦ Атрофические изменения кожи лица.

♦ Пигментные пятна.

♦ Себорейный дерматит.

♦ Незначительное отставание в росте.

♦ Задержка умственного развития.

♦ Частые пневмонии, синуситы.

♦ Новообразования различной локализации (лейкемия, лимфомы, глиомы, медуллосаркомы).

♦ Для женщин характерен гипогенитализм; гипогонадизм у мужчин менее выражен.

♦ Снижение толерантности к глюкозе.

Лечение. Эффективного лечения не существует; симптоматическая терапия, витамино- и физиотерапия.

Течение и прогноз. Рекуррентные инфекции и новообразования уменьшают продолжительность жизни. Если больной доживает до 35–40 лет, наблюдают атрофии мышц, фасцикулярные подёргивания.

Синоним. Синдром *Луи-Бар*.

МКБ. G11.3 Мозжечковая атаксия с нарушением репарации

Ацидурия метилмалоновая

Метилмалоновая ацидурия — наследственное заболевание, характеризующееся задержкой психического и физического развития, наличием в моче метилмалоновой кислоты, метаболическим кетоацидозом. По патогенезу различают недостаточность метилмалонил-КоА мутазы, мевалонаткиназы, метилмалонил-КоАрацемазы и дефекты метаболизма кобаламина.

Мевалонаткиназа (*251170, КФ 2.7.1.36, 12q24, ген *MVK*, ρ). Клинически: многочисленные дефекты ЦНС, значительное отставание в росте и развитии, анемия, гепатоспленомегалия, катаракта, мевалоновая ацидемия, мевалонатацидурия.

Метилмалонил-КоА мутаза (*251000, ацидурия метилмалоновая, КФ 5.4.99.2, 6p21.2–p12, ген *MCM*, множество дефектных аллелей, группа комплементации *mut*; р). Заболевание: B_{12}-резистентная метилмалоновая ацидурия (от бессимптомной до обусловливающей летальный исход сразу после рождения). Клинически: эпизоды метаболического кетоацидоза, задержка психического и физического развития, различные неврологические проявления, нейтропения, остеопороз. Лабораторно: непостоянная гиперглицинемия, в моче — метилмалоновая кислота и кетоны с длинной углеродной цепью. Витамин B_{12} для коррекции бесполезен.

Метилмалонил-КоА рацемаза (251120, метилмалонил-КоА эпимераза, КФ 5.1.99.1, р;). Клинически — *см.* выше *Мевалонаткиназа*.

Дефекты метаболизма кобаламина (*cbl*, *см.* также *Примечания*). Различают следующие дефекты синтеза B_{12}-коферментов (аденозин- и метилкобаламины): *cbl A*, *cbl B*, *cbl C*, *cbl D*, *cbl E*, *cbl F* (витамин B_{12}-чувствительные, все р); недостаточность метилмалонил-КоА мутазы — витамин B_{12}-резистентная (*mut*) форма метилмалоновой ацидурии.

- Дефект синтеза аденозинкобаламина (*cbl A*, *251100, точно дефект не установлен). Проявления разной выраженности, с разнообразной клиникой. Возможны кетоацидоз, сопор, кома, спастические парезы, дистония, судорожные припадки, нейтропения, тромбоцитопения, остеопороз, спонтанные переломы, гиперглицинемия.
- Дефект синтеза аденозинкобаламина (*cbl B*, *251110). Метилмалоновая ацидурия чувствительна к витамину B_{12}.
- Дефект освобождения из лизосом (*cbl F*, 277380, болезнь кобаламина F). Дополнительные признаки: кожная сыпь, макроцитоз.
- Сочетанная недостаточность (*cbl C*, *277400, р) метилмалонил-КоА мутазы (251000, КФ 5.4.99.2) и гомоцистеин: метилтетрагидрофолат метилтрансферазы (*156570, КФ 2.1.1.13) — наиболее частая форма дефекта метаболизма кобаламина. Неврология: острый психоз, апатия, сопор, отставание в умственном развитии, шатающаяся походка, подострая дегенерация спинного мозга. Кровь: гемолитическая анемия, мегалобластическая анемия. Почки: гематурия, протеинурия, гемолитико-уремический синдром. Разное: пигментная ретинопатия, *марфаноидный габитус*, врождённый порок сердца, *лёгочное сердце*, метаболический ацидоз, гастрит. Лабораторно: гомоцистинемия и гомоцистинурия, цистатионурия, метилмалонилацидурия, мегалобластоз, панцитопения с дефектом метаболизма витамина B_{12} типа I (клинически близкая форма — *cbl D*, *277410, дефект метаболизма витамина B_{12} типа II также именуется *cbl G*).
- Метилмалоновая ацидемия и гомоцистинурия (*cbl D*, *277410). Раннее начало с тяжёлыми проявлениями. Лабораторно: гомоцистинемия и гомоцистинурия; цистатионемия и цистатионурия, метионин в крови ниже нормы, мегалобластоз, панцитопения.

МКБ. E71.1 Другие виды нарушений обмена аминокислот с разветвлённой цепью

MIM • Ацидурия метилмалоновая (**251000**, **251120**, **251170**, **277410**) • Дефекты метаболизма кобаламина (**251100**, **251110**, **277380**, **277400**)

Примечания • Кобаламиновые коферменты образуются путём эндоцитоза предшественника, процессинга в лизосомах, освобождения из лизосом, восстановления с последующим аденозилированием или метилированием • Классификация дефектов метаболизма кобаламина: *cbl A* (251100) — синтез ацетилкобаламина нарушен в интактной клетке; *cbl B* (251110) — синтез ацетилкобаламина нарушен и в бесклеточной системе; *cbl C* (277400) — в цельных клетках нарушен синтез как аденозил-,

так и метилкобаламинов; *cbl D* (277410) — вариант *cbl C*; *cbl E* (236270) —недостаточность метилкобаламина (гомоцистинурия); *cbl F* (277380, болезнь кобаламина F) — расстройства высвобождения витамина B_{12} из лизосом; сюда же отнесена *cbl G* — недостаточность гомоцистеин: метилтетрагидрофолат метилтрансферазы • *Патриция Столлинг* была осуждена на пожизненное заключение по обвинению в отравлении новорождённого сына антифризом (в крови обнаружен этиленгликоль). В тюрьме у этой женщины родился второй мальчик (с метилмалоновой ацидурией). Хроматографическое изучение крови обоих детей показало, что при судебной экспертизе пропионовая кислота была ошибочно идентифицирована как этиленгликоль. Следовательно, оба мальчика страдали метилмалоновой ацидурией. По вновь открывшимся обстоятельствам обвинение было снято • Недостаточность метилмалонил-КоА эпимеразы (251120, КФ 5.1.99.1, метилмалонил-КоА рацемаза), считавшейся причиной метилмалоновой ацидурии типа III, отнесена к метилмалоновой ацидурии типа I (недостаточность метилмалонил-КоА мутазы).

Болезнь *Альцгеймера*

Болезнь *Альцгеймера* — первичное дегенеративное заболевание головного мозга, возникающее обычно после 50 лет и характеризующееся прогрессирующим снижением интеллекта, нарушением памяти и изменением личности. Различают раннее (до 65 лет — тип II) и позднее (после 65 лет — тип I) начало заболевания. Диагноз устанавливают на основании клинической картины после исключения всех клинически сходных заболеваний. Диагноз подтверждают на аутопсии путём определения количества сенильных бляшек и нейрофибриллярных сплетений.

Частота болезни *Альцгеймера* значительно увеличивается с возрастом, поражая 0,02% лиц 30–59 лет, 0,03% — 60–69 лет, 3,1% — 70–79 лет, 10,6% — 80–89 лет. Преобладающий пол — женский.

Этиология. Полагают, что основное значение имеет генетическая предрасположенность • Семейный анамнез — 50% случаев • Мутации. При болезни *Альцгеймера* найдены дефекты следующих генов

- Предшественник белка А4 амилоида β (104760, 21q21.3–q22.05, ген *APP*, 6 дефектных аллелей, ℜ).
- Аполипопротеин Е (107741, 19q13.2, ген *APOE*, из трёх аллелей наибольшая предрасположенность наблюдается при экспрессии ε4, псевдодоминирование).
- *AD2* (от: Alzheimer Disease, 104310, 19cen–q13.2, ℜ).
- Пресенилин-1 (104311, 14q24.3, ген *PSEN1* [AD3], ℜ).
- Пресенилин-2 (600759, 1q31–q42, ген *PSEN2* [AD4, STM2], ℜ).
- *AD5* (*602096, xp. 12).
- Дефекты гена α2-макроглобулина *A2M* (103950, 12p13.3-p12.3).
- *BMH* (блеомицин гидролаза, 602403, 17q11.2, предрасположенность к развитию болезни *Альцгеймера*).
- Дефекты митохондриальной ДНК найдены примерно у 50% больных (502500, ген *MTND1*, митохондриальное наследование) • Раннее начало связано с дефектами генов *APP, PSEN1, PSEN2.*

Факторы риска

• Достоверные

- Пожилой возраст (после 65 лет частота случаев утраивается каждые 10 лет).
- Болезнь *Альцгеймера* в семейном анамнезе.
- Наличие дефектного аллеля Е4 гена аполипопротеина Е.

- Синдром *Дауна*.

• Возможные
- Черепно-мозговая травма в анамнезе.
- Заболевания щитовидной железы в анамнезе.
- Возраст матери старше 30 лет при рождении ребёнка.
- Депрессивные эпизоды в анамнезе.
- Низкий уровень образования.
- У некурящих риск возникновения заболевания выше, чем у курящих.

• Спорные
- Частые стрессовые ситуации.
- Высокое содержание алюминия в питьевой воде.
- Алкоголь.
- Нетворческая монотонная работа.
- Лекарственные средства (нестероидные противовоспалительные средства, эстрогены, назначаемые при менопаузе) могут снижать риск заболевания болезнью *Альцгеймера*.

Патогенез. Болезнь *Альцгеймера* можно рассматривать как семейство болезней, имеющих различную этиологию, но общий патогенез: все известные генные дефекты модифицируют процессинг белка-предшественника амилоида (гипотеза *амилоидной цепи*), что ведёт к появлению нейротоксичных форм. При болезни *Альцгеймера* в ткани мозга образуются многочисленные бляшки — отложения β-амилоидного белка, вызывающие дегенерацию нейронов и их отростков. В состав амилоидной бляшки входят клетки микроглии и астроциты. Одновременно нарушается организация цитоскелета нейронов. В цитоплазме нейронов при болезни *Альцгеймера* выявлена модифицированная форма τ-белка, формирующего волокна из пары спиральных нитей в составе плотных аномальных структур, нейрофибриллярных клубков. Эти патологические процессы приводят к нарушениям синаптической передачи, особенно холинергической. Также выявляют зернисто-вакуолярную дегенерацию пирамидных клеток, эозинофильные внутриклеточные включения (тельца *Хирано*), амилоидную ангиопатию.

Диагностические критерии • Постепенное начало и прогрессирующее течение • Деменция
- Расстройства памяти. На ранних стадиях болезни фиксационная амнезия; в дальнейшем нарушается как кратковременная, так и долговременная память. Возможны конфабуляции.
- Снижение интеллекта.
- Нарушение абстрактного мышления (конкретность, стереотипность мышления, снижение уровня суждений).
- Нарушение высших корковых функций (афазия, апраксия, алексия, аграфия, акалькулия, агнозия).
- Снижение критики к своему психическому состоянию. На ранних стадиях заболевания критическое отношение частично сохраняется, вследствие чего возможны развитие депрессии, суицидальные тенденции.
- Изменения личности — заострение или разрушение преморбидных черт характера.
- Дезориентация в месте, времени, собственной личности (проявляется на ранних стадиях болезни).
- Психомоторное возбуждение в виде беспокойства, неугомонности, суетливости, неусидчивости • Социально-трудовая дезадаптация • Исключение сома-

тических заболеваний, сопровождающихся синдромом деменции • Отсутствие связи расстройств с каким-либо другим психическим заболеванием • Заболевание может сопровождаться делирием, бредом, галлюцинациями • Возможные поздние признаки — судорожные припадки, мышечные клонические судороги, экстрапирамидные нарушения.

Методы исследования

- **Лабораторные**
  - Кровь (развёрнутый клинический и биохимический анализы крови, содержание витамина B_{12} и фолиевой кислоты).
  - Исследование функции щитовидной железы.
  - Реакция *фон Вассермана* и анализ крови на ВИЧ.
- **Специальные**
  - ЭКГ — исключают аритмии.
  - Электроэнцефалография — диффузное замедление сигнала.
  - КТ, МРТ — атрофия коры, увеличение полостей желудочков. Исключают нормотензивную гидроцефалию, инфаркты, субдуральные гематомы, опухоли.
  - Определение повышенного содержания β-амилоида в спинномозговой жидкости.
  - Чрезмерное расширение зрачков при введении мидриатиков.
  - Определение дефектного аллеля E4 гена *ApoE*.

Дифференциальная диагностика • Заболевания ЦНС (церебральный атеросклероз, болезнь *Паркинсона*, болезнь *Хантингтона*, субдуральная гематома, нормотензивная гидроцефалия, опухоль мозга) • Системные заболевания (эндокринные расстройства и нарушения обмена) • Дефицит витамина B_{12} и фолиевой кислоты • Инфекции (нейросифилис, туберкулёз, менингиты, вирусный энцефалит, ВИЧ-инфекция) • Гепатолентикулярная дегенерация • Саркоидоз. Исключение связи с другим психическим заболеванием • Депрессия • Шизофрения • Олигофрения.

Лечение. Специфического лечения нет. Следует применять минимальное количество лекарственных средств вследствие плохой переносимости.

- Ингибиторы ацетилхолинэстеразы
  - Такрин 10–40 мг 4 раза в сутки или амиридин 10–20 мг 1–3 раза в сутки. Длительность курсового лечения — не менее 2 мес.
- Антидепрессанты при депрессивном синдроме
  - Избирательные ингибиторы нейронального захвата серотонина (флуоксетин, сертралин, тразодон).
- Модуляторы глутаматергической системы (акатинол мемантин 10 мг 2 раза в сутки в течение 2 мес).
- Церебролизин 5–10 мл внутривенно в течение 20–25 дней.
- Нейролептики (производные фенотиазина или бутирофенона) при бредовых и галлюцинаторных расстройствах. Лечение начинают с минимальных доз, постепенно повышая до эффективных.
- Карбамазепин 100 мг 2–3 раза в сутки при выраженном возбуждении и агрессии.
- Не следует назначать лекарственные средства с холиноблокирующей активностью (например, трициклические антидепрессанты, антигистаминные средства).

МКБ • **F00*** Деменция при болезни *Альцгеймера* (G30.–+) • **F00.0*** Деменция при болезни *Альцгеймера* с ранним началом (G30.0+) • **F00.1*** Деменция при болезни *Альцгеймера* с поздним началом (G30.1+) • **F00.2*** Деменция при болезни *Альцгеймера*, атипичная или смешанного типа (G30.8+) • **F00.9*** Деменция при болезни *Альцгеймера* неуточнённая (G30.9+)

MIM • 104310 Болезнь *Альцгеймера* 2 • 104311 Болезнь *Альцгеймера* 3 • 104760 Болезнь *Альцгеймера* 1 • 107741 Позднее начало и спорадические случаи болезни *Альцгеймера* • 600759 Болезнь *Альцгеймера* 4 • 602096 Болезнь *Альцгеймера* 5

Болезнь периодическая

Периодическая болезнь — наследственное заболевание (249100, 16p13, ρ), наблюдаемое у армян и евреев. Клинически: кратковременные и рецидивирующие приступы лихорадки с болью в животе, груди и суставах; эритема, сходная с таковой при роже; течение рецидивирующее. Лечение: колхицин. ⇔ семейный пароксизмальный полисерозит ⇔ *Джейнуэя—Мозенталя* пароксизмальный синдром ⇔ перитонит периодический ⇔ *Рейманна* болезнь ⇔ *Сигала—Каттана—Маму* синдром.

Болезнь *Рандю—Ослера—Уэбера*

Болезнь *Рандю—Ослера—Уэбера* — наследственная ангиопатия, проявляющаяся множественными телеангиэктазиями и геморрагическим синдромом.

Частота. 1:16000 населения.

Генетическая классификация • Тип I (*187300, 9q33—q34.1, дефект синтеза гена коллагена V?, ℜ) • Тип II (*600376, 3p22, дефект рецептора фактора роста опухоли β?, ℜ) • Тип III (*600604, 12p11—p12; ℜ).

Клиническая картина

- Начало после полового созревания.
- Телеангиэктазии или расширение венул на лице, губах, слизистой оболочке ротовой полости, на кончиках пальцев, слизистой оболочке ЖКТ.
- Кровотечения
  - Носовые
  - Желудочно-кишечные.
- Часто развивается железодефицитная анемия.

Специальное исследование — фиброэзофагогастродуоденоскопия для выявления телеангиэктазий на слизистой оболочке ЖКТ.

Лечение — остановка кровотечения • Источник кровотечения в доступном месте:

- Прижатие кровоточащего сосуда.
- Коагуляция • Источник кровотечения недоступен:
- Кислота аминокапроновая.
- Викасол (1% раствор 3 мл).
- Кальция хлорид (10% раствор 10 мл) внутривенно.
- Гемотрансфузии.

Синонимы • Телеангиэктазия наследственная геморрагическая • Ангиома наследственная геморрагическая • Болезнь *Ослера— Уэбера* • Болезнь *Ослера*

МКБ. I78.0 Наследственная геморрагическая телеангиэктазия

MIM • **187300** — тип I • **600376** — тип II • **600604** — тип III

Болезнь *Рефсума*

Болезнь *Рефсума* — пероксисомная болезнь накопления (накопление фитановой кислоты). Генетическая классификация • Ювенильная форма (*266510, *PEX1*, ρ) • Классическая форма (*266500, *PHYH*, *PAHX*, 602026, 10pter—p11.2, ρ) • Болезнь *Рефсума* с пипеколатацидемией (*600964, ρ). Клинически: пигментный ретинит, миоз,

птоз, атаксия, аносмия, глухота, демиелинизирующая полиневропатия, увеличено содержание белка в спинномозговой жидкости, изменения ЭКГ, ихтиоз; при ювенильной форме выражено отставание в умственном развитии, характерны лицевой дисморфизм (*плоское* лицо), гепатомегалия, стеаторея, остеопороз. Диета с исключением фитановой кислоты и плазмаферез приостанавливают прогрессирование неврологических нарушений ⇔ болезнь накопления фитановой кислоты.

МКБ. G60.1 Болезнь *Рефсума*

Болезнь *фон Виллебранда*

Болезнь *фон Виллебранда* (*193400, 12pter—p12, дефекты генов *VWF, F8VWF*, ℜ; *277480, ρ, типы IIC, III; *177820, дефект рецептора фактора *фон Виллебранда*) — врождённое отсутствие мультимерных форм фактора VIII *фон Виллебранда* (VIII: R, ффВ), необходимых для агрегации тромбоцитов.

Терминология

• VIII: C — коагулирующая активность комплекса ффВ; комплекс связывается с местами повреждения эндотелия, формируя поверхность для прикрепления тромбоцитов (отсутствует при гемофилии А, нормальна или уменьшена при болезни *фон Виллебранда*).

• VIII: R — ристоцетиновый (ристомициновый) кофактор: свойство ффВ поддерживать вызванную ристоцетином агглютинацию тромбоцитов (утеряно или уменьшено при болезни *фон Виллебранда*, нормально при гемофилии А).

• VIII: Аг — определяемое гетерологичными антителами свойство антигенности ффВ (нормально, уменьшено или отсутствует при болезни *фон Виллебранда*, нормально при гемофилии А).

• Фактор VIII (VIII: C) ффВ полагают состоящим из VIII: C + ффВ (VIII: R + VIII: Аг).

Клиническая картина. Геморрагический диатез с тенденцией к кровотечению из слизистых оболочек, увеличением времени кровотечения, нормальным количеством тромбоцитов, нормальной ретракцией сгустка, частичной и выраженной в различной степени недостаточностью фактора VIII: R и возможным морфологическим дефектом тромбоцитов; тип III болезни имеет более тяжёлое течение, содержание фактора VIII: R резко снижено; возможны аортальный стеноз и пролапс митрального клапана.

Лечение • Замещение фактора VIII • Кислота аминокапроновая.

Синонимы • Ангиогемофилия • Наследственная псевдогемофилия • Сосудистая гемофилия • Конституциональная тромбопатия • Капилляропатия геморрагическая • Псевдогемофилия сосудистая • Пурпура атромбопеническая • Пурпура атромбоцитопеническая • *Юргенса* синдром • *фон Виллебранда—Юргенса* конституциональная тромбопатия

МКБ. D68.0 Болезнь *Виллебранда*

MIM. Болезнь фон *Виллебранда* (**177820, 193400, 277480, 314560**)

Болезнь *Гиршспрунга*

Болезнь *Гиршспрунга* (142623, ℜ и ρ) — врождённый аганглиоз толстой кишки (отсутствие собственно ганглиозных клеток в мышечном [*Ауэрбаха*] и подслизистом [*Майсснера*] сплетениях) с отсутствием перистальтики в аганглионарной зоне, застоем каловых масс в вышележащих отделах, в результате чего возникают значительное расширение и удлинение проксимальной части кишки.

Частота. 1:5 000 новорождённых. Преобладающий пол — мужской (4–5:1).

Генетические аспекты

- Мутации:
  - Онкоген *RET* (164761, 10q11.2, ℜ).
  - Ген эндотелинового рецептора типа B (131244, 13q22, *EDNRB*, ρ) с неполной пенетрантностью (возможно, существует генетический модификатор болезни в локусе 21q22 [600156]).
  - Ген нейрогенной кишечной псевдонепроходимости (300048, Xq28, *CIPX*, ϰ), может представлять дополнительный локус восприимчивости.
- Нарушения, при которых врождённый аганглиоз кишечника — составная часть заболевания
  - Трисомия 21 (синдром *Дауна*).
  - *Варденбурга* синдром.
  - Синдром *Смита–Лемли–Опитца* II типа.
  - Семейный полиэндокринный аденоматоз II типа.
- Устойчивые наследуемые сочетания болезни *Гиршспрунга* с другими аномалиями.
  - Болезнь *Гиршспрунга*, микроцефалия и колобома радужки (235730, ρ). Дополнительно: гипертелоризм, расщепление нёба, птоз, мышечная гипотония, карликовость и умственная отсталость.
  - Болезнь *Гиршспрунга*, ульнарная полидактилия, полисиндактилия I пальцев и дефект межжелудочковой перегородки (235750, ρ).
  - Болезнь *Гиршспрунга*, гипоплазия ногтей и дисплазия лица (235760, ρ).
  - Болезнь *Гиршспрунга*, брахидактилия типа D (306980, ϰ).
  - *Гиршспрунга* болезнь в сочетании с полидактилией, агенезией почек и глухотой (235740, ρ).

Факторы риска. Риск рождения ребёнка с болезнью *Гиршспрунга* если у одного из родителей выявлен короткий аганглионарный сегмент — 2%; если у одного из родителей длинный аганглионарный сегмент — до 50%.

Патогенез. Доминирующее значение получила аганглионарная теория. Основные положения: • Нервные клетки узлов *ауэрбаховского* (парасимпатического) сплетения отсутствуют в дистальной суженной части толстой кишки • В проксимальной расширенной части, а также в месте перехода расширенной части кишки в узкую узлы *ауэрбаховского* сплетения не изменены • Параллельно с изменениями в *ауэрбаховском* нервном сплетении наблюдают аналогичные изменения в *майсснеровском* (симпатическом) сплетении • Врождённое отсутствие или недоразвитие интрамуральных нервных сплетений кишки означает истинную двигательную денервацию и ведёт к полному или частичному выключению дистальных отделов толстой кишки из перистальтики. Отсутствие перистальтики в дистальной аганглионарной зоне кишки вызывает застой каловых масс в вышележащих отделах, в результате чего появляются расширение проксимальной части кишки и её удлинение.

Клиническая картина

- Дети
  - Ранние симптомы: запор, метеоризм, увеличение окружности живота (*лягушачий живот*).
  - Поздние: анемия, гипотрофия, деформация грудной клетки, каловые камни.
  - Осложнения: рвота, боли в животе, парадоксальная диарея.
- Взрослые

- Отсутствие самостоятельного стула с детства.
- Отсутствие позыва на дефекацию.
- Метеоризм.
- Боли в животе, нарастающие по мере увеличения продолжительности задержки стула.

• Стадии:

- Компенсированная — запор отмечают с детства, очистительные клизмы без труда его купируют на протяжении длительного времени.
- Субкомпенсированная — постепенно клизмы становятся всё менее результативными, состояние больного ухудшается: масса тела уменьшается, беспокоят тяжесть и боли в животе, одышка; отмечают выраженную анемию, нарушение обмена веществ. Состояние субкомпенсации возникает у больных с декомпенсацией на фоне консервативного лечения.
- Декомпенсированная — очистительные клизмы и слабительные редко приводят к полному опорожнению кишечника. Остаются ощущение тяжести в нижних отделах живота, метеоризм. Под влиянием различных факторов (резкое изменение питания, большая физическая нагрузка) у больных развивается острая кишечная непроходимость в виде копростаза или заворота. У детей декомпенсацию часто наблюдают при субтотальной и тотальной формах поражения.

Анамнез • Для болезни *Гиршспрунга* в отличие от других форм мегаколона (опухолевых, мегаколон на фоне атонических запоров у пожилых, токсический мегаколон при неспецифическом язвенном колите) характерно появление запоров с рождения или раннего детства • Часто у родителей отмечают эндокринные, психические и неврологические отклонения.

Данные объективного исследования • При осмотре больного выявляют умеренную гипотрофию, растянутый живот, иногда видимую на глаз перистальтику • Заболевание может сопровождаться другими врождёнными аномалиями: болезнью *Дауна*, незаращением мягкого нёба • В некоторых случаях при пальпации живота удаётся обнаружить каловые камни • При ректальном исследовании обнаруживают пустую ампулу прямой кишки даже в случаях длительной задержки стула. Тонус сфинктера, особенно внутреннего, повышен, и чем протяжённее аганглионарная зона, тем отчётливее проявляется этот признак.

Специальные исследования

• Ректороманоскопия: затруднение при прохождении через дистальные (ригидные) отделы прямой кишки, отсутствие там каловых масс, резкий переход из суженной дистальной части прямой кишки в расширенные проксимальные отделы, наличие в них каловых масс или каловых камней, несмотря на тщательную подготовку к исследованию.

• Обзорная рентгенография органов брюшной полости: раздутые, расширенные петли толстой кишки, иногда выявляют уровни жидкости.

• Ирригография:

- Расширенные, удлинённые петли толстой кишки, занимающие всю брюшную полость; их диаметр достигает 10–15 см и более.
- Наибольшие изменения определяют в сигмовидном и нисходящем отделах ободочной кишки: гаустры в расширенных отделах не определяют, слизистая оболочка имеет грубую складчатость, напоминающую таковую в желудке, иногда обнаруживают дополнительное петлеобразование. Правая половина обычно не изменена.

- Аганглионарная прямая кишка теряет характерную для неё ампулярность, приобретает цилиндрическую форму; аналогичные процессы происходят и в ректосигмоидном отделе.
- Переход из аганглионарной зоны в расширенную часть кишки всегда конусовидный и резкий (имеет форму *воронки*).

• Пассаж бариевой взвеси по ЖКТ:

- Нормальное прохождение контраста по верхним отделам ЖКТ (желудок, тонкая кишка), выраженное замедление в расширенных отделах толстой кишки, из которых контраст длительное время (до 4–5 сут) не эвакуируется.
- В отличие от других форм мегаколона бариевая взвесь не доходит до дистальных отделов толстой кишки и скапливается над аганглионарной зоной.

• Колоноскопия подтверждает данные рентгенологического исследования.

• Биопсия стенки прямой кишки по *Суонсону* — иссекают сегмент кишечной стенки (все слои) размером 1,0?0,5 см на 3–4 см выше зубчатой линии для патоморфологического исследования:

- Отсутствие или недоразвитие интрамуральных нервных ганглиев в стенке толстой кишки.
- Гипертрофия мышечного слоя с развитием выраженного дегенеративного рубцового процесса.
- Склероз подслизистой оболочки.
- Нижняя граница аганглионарного сегмента всегда совпадает с верхней границей анального канала.

• Ректальный аганглиоз у детей наблюдают в 25% случаев, ректосигмоидный — в 70%, сегментарный — в 1,5%, субтотальный — в 3%, тотальный — в 0,5% случаев. Аганглионарная зона у взрослых чаще расположена только в прямой кишке (86% случаев).

• Гистохимическая диагностика основана на качественном определении активности тканевой ацетилхолинэстеразы. С этой целью производят поверхностную биопсию слизистой оболочки прямой кишки и выявляют повышение активности ацетилхолинэстеразы парасимпатических нервных волокон собственной пластинки слизистой оболочки.

Дифференциальная диагностика • Мекониевая пробка иногда частично или полностью закрывает просвет прямой кишки, обусловливая задержку стула и газов у новорождённого; после очистительной клизмы явления кишечной непроходимости ликвидируются и больше не повторяются • Стеноз терминального отдела подвздошной кишки клинически имеет много общего с болезнью *Гиршспрунга* не только в период новорождённости, но и в более старшем возрасте • Функциональная (динамическая) непроходимость кишечника у новорождённых • Вторичный мегаколон вследствие болезни *Шагаса* • Привычные запоры и различные психогенные факторы, приводящие к нарушению акта дефекации • Эндокринные нарушения, в частности при гипертиреозе, феохромоцитоме, могут сопровождаться длительными запорами, приводящими к расширению толстой кишки • Гиповитаминоз B_1 может стать причиной поражения узлов парасимпатического сплетения в толстой кишке • Неспецифический язвенный колит, дизентерия в токсической молниеносной форме могут сопровождаться разрушением интрамуральных нервных клеток с развитием мегаколона • Некоторые медикаменты, в частности ганлиоблокаторы, оказывают угнетающее действие на моторику толстой кишки.

Лечение

Режим. Раннее стационарное обследование. Госпитализация в специализированное отделение (колопроктологии) для хирургического лечения.

Консервативное лечение болезни *Гиршспрунга* малорезультативно, но может рассматриваться как подготовка к хирургическому лечению. • Диета: фрукты, овощи, молочнокислые, газонеобразующие продукты. • Стимуляция перистальтики массажем, лечебной гимнастикой, физиотерапевтическими методами • Применение очистительных клизм • Внутривенные инфузии белковых препаратов, электролитных растворов • Витаминотерапия.

Хирургическое лечение. Установление диагноза болезни *Гиршспрунга* — показание к хирургическому вмешательству. Главная цель оперативного лечения (как у детей, так и у взрослых) — по возможности полное удаление аганглионарной зоны, декомпенсированных расширенных отделов и сохранение функционирующей части толстой кишки. Радикальные операции *Суонсона*, *Соаве*, *Дюамеля* разработаны для детей, у взрослых их выполнение в чистом виде невозможно из-за анатомических особенностей либо в связи с выраженным склерозом в подслизистой и мышечной оболочках кишки.

• Операция *Суонсона* заключается в резекции большей части аганглионарной зоны, при этом удаляют расширенные декомпенсированные отделы ободочной кишки, а колоректальный анастомоз создают со стороны промежности после эвагинации оставшейся части прямой кишки, затем анастомоз погружают в полость малого таза за анальный канал.

• Операция *Соаве* подразумевает низведение ободочной кишки через демукозированную дистальную часть прямой кишки.

• Наиболее адекватной для лечения болезни *Гиршспрунга* у взрослых принято считать разработанную в НИИ проктологии (Москва) модификацию операции *Дюамеля*. Главные принципы: безопасность и асептичность операции; максимальное удаление аганглионарной зоны с созданием короткой культи прямой кишки; предотвращение повреждения внутреннего сфинктера заднего прохода; двухэтапное формирование колоректального анастомоза.

• У ослабленных, истощённых больных, а также при выраженном расширении всей ободочной кишки целесообразно операцию разделить на 2 или 3 этапа:

- Формируют двуствольную колостому на функционирующем отделе толстой кишки.
- Выполняют радикальную операцию, стому оставляют.
- Ликвидируют стому; иногда можно совместить 2-й и 3-й этапы.

Возможные осложнения • Острая обтурационная толстокишечная непроходимость • Толстокишечное кровотечение, перфорация стенки кишки с разлитым каловым перитонитом.

Прогноз относительно благоприятный при проведении хирургического лечения до развития осложнений.

Сопутствующая патология. В 22% случаях сочетание с неврологическими, сердечно-сосудистыми, урологическими или желудочно-кишечными аномалиями (синдром *Дауна*, дефекты межпредсердной или межжелудочковой перегородки, тетрада *Фалло*, атрезия заднего прохода и прямой кишки, незавершённый поворот толстой кишки, незаращение мягкого нёба и др.).

Возрастные особенности. При коротком аганглионарном сегменте задержка мекония, а затем кала у новорождённых нередко ограничивается 1–3 днями и разрешается диареей либо очистительными клизмами. Эти случаи могут быть не распознаны до более старшего детского возраста.

Синонимы • Аганглионарный мегаколон • Врождённый мегаколон • Аганглиоз толстой кишки • Гигантизм толстой кишки.

МКБ. Q43.1 Болезнь *Гиршспрунга*

MIM • 131244 Ген эндотелинового рецептора типа B • **142623** Болезнь *Гиршспрунга* • 164761 Онкоген *RET* • **235730** Болезнь *Гиршспрунга*, микроцефалия и колобома радужки • **235740** *Гиршспрунга* болезнь в сочетании с полидактилией, агенезией почек и глухотой • **235750** Болезнь *Гиршспрунга*, ульнарная полидактилия, полисиндактилия больших пальцев и дефект межжелудочковой перегородки • **235760** Болезнь *Гиршспрунга*, гипоплазия ногтей и дисплазия лица • **300048** Ген нейрогенной кишечной псевдонепроходимости • **306980** Болезнь *Гиршспрунга*, брахидактилия типа D

Галактоземия

Галактоземия — врождённое нарушение метаболизма в виде галактоземии, развития катаракты, гепатомегалии, отставания в умственном развитии. Характерны рвота, желтуха. Возможны нейросенсорная тугоухость, гипогонадотропный гипогонадизм, гемолитическая анемия. Причины: врождённая недостаточность галактокиназы (230200, КФ 2.7.1.6), галактозоэпимеразы (*230350, КФ 5.1.3.2) или галактозо-1-фосфат уридилтрансферазы (*230400, КФ 2.7.7.10). **МКБ. E74.2** Нарушения обмена галактозы

Ганглиозидоз G_{m2}

Ганглиозидоз G_{M2} — прогрессирующее нейродегенеративное заболевание из группы ганглиозидозов, которое в классической инфантильной форме обычно приводит к смерти в возрасте 2–3 лет; причина: недостаточность гексоаминидазы А и/или В, а также фактора активации гексоаминидаз. Частота заболевания намного выше среди евреев *ашкенази* (восточноевропейские).

• Вариант 0 (268800, ρ) — болезнь *Сэндхоффа*. Клинически: слабость, атрофия мышц, реакция вздрагивания на звук, прогрессирующее психомоторное ухудшение, мозжечковая атаксия, дизартрия, фасцикуляции, пирамидная недостаточность, повышение рефлексов, ортостатическая гипотензия, макроцефалия, «кукольное» лицо, ранняя слепота, вишнёво-красное пятно на глазном дне, макроглоссия, кардиомегалия, высокий поясничный горб, хроническая диарея, эпизодическая боль в животе, гепатоспленомегалия, нарушенное потоотделение, недержание мочи.

• Вариант В (*272800, ρ) — болезнь *Тэя–Сакса* типа 1. Клинически: реакция на звук в виде вздрагиваний; мышечная гипотония, позже переходящая в гипертонус, апатия, психомоторная задержка, судорожные приступы, паралич, деменция, вишнёво-красное пятно на глазном дне, окружённое светло-серой областью; слепота, начало в раннем детстве, смерть до 5-летнего возраста.

• Вариант АВ (*272750, ρ) — болезнь *Тэя–Сакса* типа 2.

• Вариант А (М) В (230710, ρ) — болезнь *Тэя–Сакса* ювенильная. Начало в возрасте 2 лет, смерть к 8 годам, задержка моторных функций, психического развития, атрофия мышц, спастичность, задержка речевого развития.

Гемигипертрофия

Гемигипертрофия (235000, ρ). Клинически. Рост: гемигипертрофия; неврология: гемигиперестезия, гемиарефлексия, сколиоз, миеломенингоцеле. Наследование аутсомно-рецессивное или мультифакториальное.

Гемофилия

Гемофилия — геморрагическое заболевание, вызванное наследуемым дефектом плазменных факторов свёртывания. Различают гемофилию А (недостаточность фактора свёртывания VIII) и гемофилию В (недостаточность фактора IX). Дебют заболевания в раннем детском возрасте (чаще на 1-м году жизни).

Частота • Гемофилия А — 10:100 000 мужчин • Гемофилия В — 2:100 000 мужчин • Рождение больных девочек теоретически возможно при браке мужчины, больного гемофилией, с женщиной-носительницей патологического гена или, что крайне редко, женщиной с инактивированной одной из половых хромосом.

Генетические аспекты • Гемофилия А (306700, Xq28, дефекты генов *F8C*) • Гемофилия А с сосудистыми аномалиями (306800, ℵ) сочетается с ломкостью капилляров • Аутосомная гемофилия А (134500, ℜ), вариант болезни *фон Виллебранда*, с нормальным временем кровотечения • Гемофилия В (болезнь *Кристмаса*, 306900, Xq27.1–q27.2, дефекты генов *F9*, *HEMB*).

Тяжесть заболевания зависит от активности факторов свёртывания в крови • Активность менее 2% — тяжёлая форма гемофилии • Активность 2–5% — среднетяжёлое течение • Активность 6–25% — лёгкая степень гемофилии • Активность более 25% клинически редко себя проявляет; возможны кровотечения при обширных травмах и операциях.

Клиническая картина

• Характерны спонтанные или посттравматические кровотечения (наружные или внутренние, например почечные).

- У грудных детей кровотечение возникает при обрезании, прорезывании зубов.
- Когда ребёнок начинает ходить, возможны кровоизлияния в мягкие ткани (подкожные гематомы), крупные суставы (локтевые, коленные, голеностопные).
- Длительность кровотечений зависит от тяжести заболевания.

• Смешанный тип кровоточивости (образование гематом и кровотечения из слизистых оболочек).

• Поражение суставов.

- Вовлекаются крупные суставы.
- Сустав отёчный, гиперемированный, резко болезненный.
- Пункция сустава — обнаруживают жидкую кровь.
- Рецидивы гемартроза приводят к образованию хронических артритов, сопровождающихся контрактурами и приводящих к анкилозам.

Лабораторные исследования • Содержание факторов (VIII или IX) свёртываемости крови ниже 50% • Частичное тромбопластиновое время повышено при нормальных количестве тромбоцитов и протомбиновом времени • Время кровотечения удлинено — более 10 мин • Нормализация частичного тромбопластинового времени при добавлении к сыворотке больного нормальной плазмы.

Препараты, влияющие на результаты исследований • Приём аспирина может увеличить время кровотечения • Применение по экстренным показаниям компонентов крови (свежезамороженная плазма, криопреципитат) до постановки диагноза, приём гемостатиков, ангиопротекторов могут привести к ошибочным результатам коагуляционных тестов (уровень факторов свёртывания может быть нормальным).

Специальные методы исследования • Рентгенография коленных суставов • Патоморфологическое исследование тканей сустава (не входит в перечень обязательных диагностических процедур).

- Синовиальный гемосидероз.
- Дегенерация суставного хряща.
- Утолщение периартикулярного хряща.

Дифференциальная диагностика • Болезнь *фон Виллебранда* • Гиповитаминоз К (фактор IX — витамин К-зависимый) • Другие нарушения гемостаза — дефицит других факторов (например, афибриногенемия) • Патология тромбоцитов (тромбоцитопения, тромбоцитопатия).

Лечение

Тактика ведения • Женщин-носительниц патологического гена до беременности следует предупредить о возможном рождении мальчика, больного гемофилией • При рождении мальчика в семье с отягощённой наследственностью по гемофилии со стороны матери — исследование гемостаза в первом полугодии жизни • При установлении диагноза гемофилии больному ребёнку проводят вакцинацию против сывороточного гепатита • Для профилактики гемартрозов в период, когда ребёнок, больной гемофилией, начинает ходить, рекомендуют применение мягких наколенников • Все лекарственные средства, в том числе профилактические прививки, принимают внутрь или вводят внутривенно • Хирургические вмешательства проводят по строгим показаниям на фоне заместительной терапии (свежезамороженная плазма, криопреципитат, препараты факторов) • Экстракцию зуба проводят в условиях стационара • Противопоказано применение ацетилсалициловой кислоты • Ранняя ортопедическая коррекция при хронических гемартрозах • Родителям больного ребёнка необходимо всегда иметь в запасе препарат дефицитного фактора. Детям с тяжёлым течением заболевания (спонтанные гемартрозы, почечные кровотечения) возможно профилактическое введение препаратов дефицитного фактора • Исключить занятия физкультурой • Динамическое наблюдение гематологом, ортопедом. Контроль общего анализа крови (выявление признаков скрытого кровотечения), биохимического (функциональные пробы печени) • Детям, больным гемофилией, необходимо всегда иметь при себе *паспорт больного гемофилией*, где указаны тип гемофилии, группа и резус-принадлежность крови больного и меры первой неотложной помощи.

Лечение при кровотечениях

- Постельный режим.
- Лекарственная терапия.
- Препараты факторов (VIII или IX) внутривенно. Расчёт необходимой дозы — 1 ЕД фактора (количество фактора VIII в 1 мл плазмы) повышает его содержание в плазме пациента на 2%/кг. Период полувыведения фактора VIII — 8–12 ч, поэтому введение фактора следует проводить 2–3 раза в сутки.
- Свежезамороженная плазма внутривенно из расчёта 10 мл/кг каждые 6 ч до остановки кровотечения.
- Криопреципитат внутривенно при гемофилии А.
- При умеренных и сильных кровотечениях, а также при подготовке к операции — протромбиновый комплекс (1 ЕД/кг повышает содержание факторов в плазме пациента на 1%). При повторных переливаниях протромбинового комплекса повышается вероятность тромбоза, поэтому в предоперационном периоде, как правило, содержание фактора IX в плазме повышают не до 100%, а на 30–60%, а к концентрату факторов добавляют гепарин из расчёта 5–10 ЕД/мл.
- Ангиопротекторы, гемостатики — дицинон (этамзилат), кислота аминокапроновая внутрь или внутривенно.

♦ Глюкокортикоиды (преднизолон) при гемартрозах, почечных кровотечениях.
♦ При кровотечениях из слизистых оболочек гемостатическая губка (местно).
• Физиотерапия — электрофорез на область поражённого сустава или гематомы с аминокапроновой кислотой №10 с гемостатической целью, далее с лидазой №10 (профилактика контрактур).

Осложнения терапии • Инфицирование вирусном гепатита и ВИЧ при применении компонентов крови • Формирование ингибиторной формы гемофилии — образование в крови больного ингибиторов к переливаемым факторам делает заместительную терапию неэффективной.

Осложнения заболевания. Формирование деформирующих гемартрозов, контрактур, приводящих к стойкой инвалидизации.

Течение и прогноз • Геморрагический синдром сохраняется в течение всей жизни больного • При тяжёлом течении характерны спонтанные кровотечения • При лёгком течении продолжительность жизни не уменьшена • Смертность при гемофилии увеличивается из-за неостанавливающихся тяжёлых кровотечений при операциях, травмах.

Профилактика. Генетическое консультирование.

Синонимы • Гемофилия А — классическая гемофилия • Гемофилия В — болезнь *Кристмаса*

МКБ • **D66** Наследственный дефицит фактора VIII • **D67** Наследственный дефицит фактора IX

MIM • **134500** Аутосомная гемофилия А • **306700** Гемофилия А • **306800** Гемофилия А с сосудистыми аномалиями • **306900** Гемофилия В

Примечания • Рекомбинантный фактор VIII — дорогой препарат, биологически активный и высокоэффективный. При введении препарата риск инфицирования вирусами гепатита и иммунодефицита человека отсутствует • Проведён (Gill P et al: Identification of the remains of the Romanov family by DNA analysis. *Nature Genet.* 6: 130–135, 1994) анализ ДНК (половые маркёры, тандемные повторы, митохондриальная ДНК) останков 9 человек, найденных под Екатеринбургом в июле 1991 и предположительно идентифицированных как принадлежащих Николаю II, царице, принцессам, врачу царской фамилии и слугам. Установлено, что ДНК 5 останков относится к одной семье и что *состав митохондриальной ДНК практически идентичен у останков женского пола* (принадлежащих одной семье) *и у живых родственников семьи по женской линии.* Останки одной из принцесс и царевича Алексея не обнаружены.

Гемохроматоз

Гемохроматоз — наследственное заболевание (*235200, 6p21.3, ген *HFE*, ρ), сопровождающееся усиленным поглощением тонкой кишкой железа и накоплением его в тканях с последующим повреждением и недостаточностью органов. Различают • Врождённый гемохроматоз • Приобретённый гемохроматоз, чаще на фоне талассемии или сидеробластической анемии.

Частота. В Европе распространённость гена, ответственного за гемохроматоз, — 5%, гомозиготы — 0,3%, гетерозиготы — 10%. Преобладающий возраст — 50–60 лет. Преобладающий пол — мужской (8:1).

Этиология • Механизм усиления всасывания железа при врождённом гемохроматозе неизвестен • Увеличение количества железа в крови может возникнуть при талассемиях, сидеробластической анемии, кожной порфирии, избыточном поступ-

лении железа (например, вследствие приготовления алкогольных напитков в железных сосудах), повторных переливаниях крови.

Факторы риска • Употребление большого количества витамина С, усиливающего всасывание железа • Алкоголь увеличивает всасывание железа (41% больных гемохроматозом злоупотребляют алкоголем) • Потеря крови и усиленный расход организмом железа задерживают развитие заболевания (например, менструации и беременность).

Патоморфология • Эпидермис истончён, в клетках увеличено содержание мелатонина • Отложения железа в поджелудочной железе, сердце, гипофизе, суставах • Печень

- Железо, откладывающееся в паренхиме печени, обнаруживают в форме ферритина и гемосидерина. На ранних стадиях — отложения в перипортальных зонах, на поздних стадиях — в эпителии жёлчных протоков, в *купферовских* клетках, фиброзных перегородках.
- Макронодулярный или смешанный цирроз печени.

Клиническая картина

- Гиперпигментация кожи.
- Астеновегетативный синдром — слабость.
- Поражение печени (вплоть до цирроза).
  - Увеличение печени.
  - Выпадение волос на теле.
  - Увеличение селезёнки.
  - Желтуха.
  - Гинекомастия.
  - Асцит.
- Поражение поджелудочной железы.
  - Боли в животе.
  - Экзокринная недостаточность, диарея.
  - Сахарный диабет.
- Поражение сердца — рестриктивная кардиомиопатия.
  - Сердечная недостаточность, отёки.
  - Нарушения ритма, проводимости.
- Поражение суставов
  - Чаще поражаются мелкие суставы кистей, коленные и тазобедренные суставы.
  - В 50% суставного синдрома выявляют псевдоподагру — отложения пирофосфата кальция.
- Нарушения репродуктивной функции вследствие поражения гипоталамо-гипофизарной системы и нарушения обмена половых гормонов на фоне поражения печени.
  - Снижение либидо и потенции (38%).
  - Атрофия яичек.
  - Аменорея (22%).

Лабораторные исследования

- Показатели накопления железа.
  - Насыщение трансферрина (сывороточная концентрация железа, делённая на общую железосвязывающую способность сыворотки; выражают в процентах) превышает 70%.
  - Сывороточный ферритин: более 300 мг/л для мужчин и 120 мкг/л для женщин.

- ♦ Сывороточное железо — концентрация повышена. Кроме гемохроматоза, повышение сывороточного железа может встретиться при опухолях (например, остром гранулоцитарном лейкозе), частых гемотрансфузиях незадолго до проведения анализа, длительном бесконтрольном приёме препаратов железа.

• Гипергликемия — тест на толерантность к глюкозе.
• Половые гормоны.
- ♦ Снижение содержания фолликулостимулирующего гормона.
- ♦ Снижение содержания лютеинизирующего гормона.
- ♦ Уменьшение концентрации тестостерона • Цитолитический синдром — повышение активности аминотрансфераз • Гипоальбуминемия • Синовиальная жидкость — признаки воспаления отсутствуют.

Специальные методы исследования

• Рентгенография суставов.
- ♦ Сужение суставной щели.
- ♦ Субхондральные кисты.
- ♦ Остеофиты.
- ♦ При сопутствующей пирофосфатной артропатии — тени отложения пирофосфата кальция в хряще.

• Эхокардиография для исключения кардиомиопатии.
• МРТ позволяет определить степень накопления железа в тканях.
• Биопсия печени с определением ферритина и гемосидерина — решающее значение в верификации диагноза гемохроматоза.

Дифференциальная диагностика • Наследственные анемии с нарушением эритропоэза • Циррозы печени другой этиологии.

Лечение

Тактика ведения

• Диета (исключение продуктов, содержащих большое количество железа, исключение алкоголя, нежелателен приём витамина С) • Выведение железа из организма — *кровопускания* по 500 мл 1—2 раза в неделю в течение 2—3 лет
- ♦ Контроль лечения.
  - — Определение гематокрита перед каждым кровопусканием (если гематокрит меньше 36%, кровопускание не показано; если Ht больше 40% — запланировать дополнительное кровопускание).
  - — Насыщение трансферрина.
  - — Сывороточный ферритин.
  - — Сывороточное железо.
- ♦ При нормализации содержания сывороточного железа, ферритина, насыщения трансферрина кровопускания проводят 1 раз в 3 мес или чаще, если хотя бы один из этих показателей реаккумуляции железа вновь начинает превышать норму.

• Лечение вторичных поражений (коррекция гормональных нарушений, нестероидные противовоспалительные средства при поражениях суставов и т.д.).

Лекарственная терапия • Десферал (дефероксамин) менее эффективен, чем кровопускания, но предпочтительнее при гипопротеинемии. Стартовая доза 1 г/сут, поддерживающая (по мере снижения показателей аккумуляции железа) 0,5 г/сут внутримышечно или внутривенно капельно (не более 15 мг/ч). При длительном применении препарата до и во время лечения необходимо офтальмологическое обследование.

Хирургическое лечение • Протезирование суставов.

Осложнение — рак печени, особенно на фоне цирроза печени.

Течение и прогноз. Неблагоприятные прогностические факторы • Цирроз печени • Сахарный диабет • Лечение кровопусканиями в течение более 18 мес до нормализации содержания железа в крови.

Профилактика. Кровопускания членам семьи больного гемохроматозом, если у них обнаруживают лабораторные признаки аккумуляции железа.

Синонимы • Гемомеланоз • Диабет бронзовый • Сидерофилия • Синдром *Труазье—Ано—Шоффара* • Цирроз пигментный

МКБ. E83.1 Нарушение обмена железа

Гиперлизинемия

Гиперлизинемия (238700) возникает при недостаточности бифункциональной аминоадипиновой семиальдегид синтетазы (КФ 1.5.1.7, ген *AASS*, ρ, тетрамер обладает активностью лизин:α-кетоглутарат редуктазы [*238700] и сахаропин дегидрогеназы [268700]). Клинически: умственная отсталость, судорожные припадки, умеренная анемия, вялые мышцы и суставы, возможны эктопия хрусталика и низкорослость. Лабораторно: изменения при электроэнцефалографии, лизинурия, цитруллинурия, гистидинурия. Примечание: при синдроме мальабсорбции лизина (247950, ρ) наблюдается такая же клиническая картина.

Гиперлипидемия

Гиперлипидемия — повышенное содержание липидов в крови (>8 г/л). Семейная гиперлипидемия типа II (144400, ℜ) характеризуется повышением в плазме крови содержания β-липопротеинов, холестерина, фосфолипидов при нормальном содержании ТГ (тип IIA); атероматоз, тип IIB — с гипертриглицеридемией. ⇔ семейная гиперхолестеринемия ⇔ семейный гиперхолестеринемический ксантоматоз.

Гомоцистинурия

Гомоцистинурия — расстройство обмена метионина, характеризующееся выделением гомоцистина с мочой, задержкой умственного развития, эктопией хрусталика, редкими светлыми волосами, вывернутыми наружу коленями, тенденцией к судорожным реакциям, анемией, явлениями тромбоэмболии (ишемическая болезнь сердца) и жировым перерождением печени. Существует несколько наследственных (ρ) форм заболевания. Распространённость по наиболее частой форме (недостаточность цистатионин синтетазы) — 1:100 000 живорождённых детей. Суммарная частота всех форм значительно больше.

Этиология • Недостаточность цистатион (он) β-синтетазы (*236200, КФ 4.2.1.22, 21q22.3, ген *CBS*, 9 дефектных аллелей, ρ) • Дефект метаболизма витамина B_{12} (277400) • Недостаточность N (5,10)-метилентетрагидрофолат редуктазы (*236250, КФ 1.5.1.20, ген *MTHFR*) • Избирательная мальабсорбция витамина B_{12} (261100, синдром *Иммурслунд—Грасбека*, 10p12.1; *MGA1*).

Цистатион (он)-β-**синтетазы недостаточность** (*236200). Клинически: эктопия хрусталика, высокий риск развития инфаркта миокарда, умственная отсталость, психическая патология, *марфаноидное* телосложение, остеопороз, возможен панкреатит. Лабораторно: гомоцистинурия, метионинурия.

Метилентетрагидрофолат редуктазы недостаточность (*236250). Умеренная умственная отсталость, психическая патология, высокий риск развития ишемической болезни сердца и другой сердечно-сосудистой патологии, мышечная слабость, а также значительный риск развития дефектов нервной трубки у потомства. Лабораторно: гомоцистинурия, нормальное содержание метионина в крови.

Недостаточность метилкобаламина (*236270). Развивается зависимая от витамина B_{12} гомоцистинурия с мегалобластической анемией и тяжёлой умственной отсталостью. Лабораторно: гомоцистинурия, гипометионинемия, содержание в крови фолиевой кислоты и витамина B_{12} нормальное.

МКБ. E72.1 Нарушения обмена серосодержащих аминокислот

МІМ. Гомоцистинурия **(236200, 277400, 236250, 261100)**

Примечание. Гомоцистинурию как клиническую форму описали *Герритцен* (1962) в США, *Карсон* и *Нейл* в Северной Ирландии.

Дизавтономия семейная

Семейная дизавтономия (*223900, 9q31–q33, ген *DYS*, ρ). Клинически: дефекты потоотделения, рвота, расстройства ЖКТ, относительная нечувствительность к боли, разнообразные вазомоторные и вегетативные реакции. Лабораторно: искажённая кожная реакция после внутрикожного введения гистамина, зрачковый миоз после закапывания 2,5% раствора метахолина хлорида. ⇔ синдром *Райли–Дэя* ⇔ невропатия чувствительная и вегетативная типа III.

Дисплазия кампомелическая

Кампомелическая дисплазия (114290, Я, чаще *211970, 17q24.3–q25.1, ген *SOX9* [*CMD1*, *SRA1*, *SRY*], ρ) — врождённая летальная карликовость с короткими конечностями, малые размеры хрящевого черепа, платибазия, гипертелоризм, вдавленная переносица, микрогнатия, расщелина нёба, западение языка, гипоплазия лёгких, гипоплазия трахеи, узкий таз, аномалии бёдер, платиспондилия, кифосколиоз, гипотония, отсутствие обонятельных нервов, маленькие гипопластичные лопатки, 11 пар рёбер, короткие фаланги кистей и стоп, умеренное искривление бедренных и большеберцовых костей, эквиноварусная деформация ног • Синдром семьи *Грант* (138930, Я) — одна из форм скелетных дисплазий кампомелического типа. Клинически: голубые склеры, гипоплазия челюстей, кампомелия, искривление ключиц, бедренных и берцовых костей, покатые плечи, дополнительные косточки в швах черепа.

Дистрофия гепатоцеребральная

Гепатоцеребральная дистрофия — наследственный дефект обмена меди (*277900, 13q14.3–q21.1, мутация генов локуса, кодирующего транспортный белок меди *ATP7B*, *WND*; отсюда низкая активность цитохромоксидазы, ρ). Клинически: цирроз печени с последующей печёночноклеточной недостаточностью, дистрофические изменения в базальных ганглиях (в том числе в *чечевицеобразном* ядре), отложение пигмента зелёного цвета по периферии роговицы (кольцо *Кайзера–Фляйшера*), голубоватые полулуния на ногтях, стволовые и мозжечковые расстройства, экстрапирамидная ригидность, гиперкинезы, остеопороз, расстройства психики. Лабораторно: гипоцерулоплазминемия (117700, 3q21–24, Я), протеинурия, ами-

ноацидурия, глюкозурия, гиперкальциурия, гиперфосфатурия, гемолитическая анемия ⇔ Болезнь (синдром) *Вильсона* ⇔ Болезнь *Вестфаля—Вильсона—Коновалова* ⇔ Дистрофия гепатолентикулярная ⇔ Дегенерация лентикулярная прогрессирующая.

МКБ. **E83.0** Нарушения обмена меди

MIM • 277900 Дистрофия гепатоцеребральная • 117700 Гипоцерулоплазминемия.

Ихтиозы и ихтиозиформные дерматозы

Ихтиозы и ихтиозиформные дерматозы (ихтиозиформные эритродермии) — гетерогенная группа генетических болезней ороговения; разновидность кератоза с поражением обширных участков или всего кожного покрова.

Частота. Наиболее распространённая форма наследственных болезней ороговения (1:3000—1:4500 населения).

Клинические формы ихтиозов

• Врождённый — наследственный ихтиоз, возникающий в период внутриутробного развития и обнаруживаемый у новорождённого.

• Иглистый — наследственный ихтиоз, характеризующийся наличием бородавчатых роговых наслоений в виде заострённых шипов и игл.

• Ламеллярный (десквамация новорождённых ламеллёзная, десквамация новорождённых пластинчатая, десквамация новорождённых эпидермальная) — наследственный ихтиоз, характеризующийся наличием с момента рождения на всём теле желтовато-коричневой плёнки, напоминающей коллодий.

• Линеарный огибающий (дискератоз врождённый мигрирующий, ихтиоз линеарный ограниченный) — наследственная ихтиозиформная эритродермия, характеризующаяся кольцевидными или полициклическими участками эритемы, окружёнными слегка приподнятыми бледно-розовыми валиками с пластинчатым шелушением; очаги поражения имеют тенденцию изменять очертания.

• Обыкновенный ихтиоз развивается в первые 2—3 года жизни ребёнка и характеризуется резкой сухостью кожи, появлением на разгибательных поверхностях конечностей и туловище чешуек сероватого цвета. Состояние кожи улучшается с возрастом, в летнее время и при повышенной влажности, ухудшается в холодную сухую погоду.

- Абортивный ихтиоз — легко протекающая разновидность обыкновенного ихтиоза, характеризующаяся сухостью и шероховатостью кожи с наличием мелких отрубевидных чешуек на разгибательных поверхностях конечностей и ягодицах.
- Белый ихтиоз отличается белым цветом чешуек.
- Блестящий ихтиоз характеризуется прозрачностью чешуек и локализацией их главным образом на конечностях.
- Буллёзный ихтиоз протекает с образованием пузырей.
- Змеевидный (скутулярный) ихтиоз проявляется наличием толстых чешуек грязно-серого цвета, плотно прилегающих друг к другу наподобие щитков (напоминают змеиную кожу).
- Лихеноидный ихтиоз отличается мелкими рассеянными участками поражения, напоминающими лишай.
- Простой (отрубевидный, питириазиформный) ихтиоз характеризуется формированием мелких (до 0,5 см) сероватых чешуек, прикреплённых к коже только в своей центральной части.

- Роговой ихтиоз характеризуется формированием плотных роговых чешуек, резко выступающих над поверхностью кожи.
- Чёрный ихтиоз отличается коричневато-чёрным цветом чешуек, плотно сидящих на коже.

• Односторонний ихтиоз (*Россмана* односторонняя ихтиозиформная эритродермия) — ихтиоз, при котором поражения локализованы на одной половине тела; как правило, сочетается с множественными деформациями костей и кистозными поражениями почек.

• Ихтиоз плода (гиперкератоз врождённый универсальный, кератома злокачественная, плод *арлекина*) — форма врождённого ихтиоза, несовместимая с жизнью, характеризующаяся образованием толстого панциря из многочисленных чешуек с глубокими трещинами по всей поверхности кожного покрова; обычно сочетается с недоразвитием внутренних органов.

• Фолликулярный ихтиоз (болезнь *Дарье*) — наследственный дерматоз (*124200, 12q23–q24.1, ген *DAR*, ℜ), характеризующийся нарушением процесса ороговения по типу дискератоза. Клиническая картина: множественные милиарные фолликулярные гиперкератотические папулы, группирующиеся в крупные бляшки с бородавчатой или папилломатозной поверхностью; умственная отсталость, возможно развитие психозов и расстройств настроения. ⇔ *Дарье* вегетирующий фолликулярный псороспермоз ⇔ дискератоз фолликулярный ⇔ кератоз фолликулярный вегетирующий.

• Х–сцепленный ихтиоз развивается, как правило, вследствие недостаточности плацентарной сульфатазы стероидов. В отличие от обычного ихтиоза, Х–сцепленный ихтиоз может существовать с рождения. Полную клиническую картину наблюдают только у мальчиков. Чешуйки имеют более крупные размеры, чем при обыкновенном ихтиозе, буроватую окраску. Поражение более обширное, в процесс могут вовлекаться складки кожи, шея, тыл стопы, сгибательные поверхности конечностей, в меньшей мере спина, волосистая часть головы. Более интенсивно, чем при обыкновенном ихтиозе, поражается живот. Не поражается кожа ладоней и подошв, отсутствует фолликулярный гиперкератоз. Часто наблюдают помутнение роговицы, гипогонадизм, крипторхизм. Могут наблюдаться различные пороки развития (микроцефалия, стеноз привратника, аномалии скелета), умственная отсталость. Возможно сочетание с синдромом *Кальмана*.

Ихтиозиформные эритродермии (гиперкератоз ихтиозиформный генерализованный, *Брока* врождённая ихтиозиформная эритродермия, *Брока* ихтиозиформный дерматоз). Клиническое отличие ихтиозиформных эритродермий от обычного ихтиоза состоит в существовании воспаления с рождения.

• Эритродермия ихтиозиформная врождённая буллёзная (гиперкератоз эпидермолитический, ихтиоз эпидермолитический) протекает с образованием пузырей и наличием симптома *Никольского*.

• Эритродермия ихтиозиформная врождённая небуллёзная характеризуется образованием крупных чешуек, плотно фиксированных к подлежащей коже (особенно в области кожных складок), ускоренным ростом ногтей и волос, гипергидрозом ладоней и подошв.

Диагностика основана преимущественно на клинических данных. При обычном ихтиозе имеет значение гистологическое исследование (отсутствие или истончение зернистого слоя эпидермиса); при Х–сцепленном ихтиозе снижена активность стероидной сульфатазы в амниотических клетках или ткани хориона, определяемая с помощью ДНК-зондов; при врождённой буллёзной ихтиозиформной

эритродермии при гистологическом исследовании обнаруживают картину эпидермолитического гиперкератоза.

Дифференциальная диагностика • Псориаз • Себорейный дерматит • Старческая и другие формы ксеродермии.

Лечение • Практически при всех формах ихтиоза — витамин А 100 000 МЕ/сут (до 200 000–300 000 МЕ/сут в 2 приёма) курсами по 2–3 мес 2–3 раза в год или тигазон (этретинат) 0,3–0,5 мг/кг • При сухой ихтиозиформной эритродермии и пластинчатом ихтиозе — этретинат 1 мг/кг, изотретиноин 0,5 мг/кг. Ретиноиды противопоказаны при беременности • При буллёзной форме — клоксациллин или эритромицин по 250 мг внутрь 3–4 раза в сутки длительно до клинического выздоровления • Кератолитические средства (6% салициловая мазь, 5–10% мазь с мочевиной).

Прогноз зависит от формы кератоза, наиболее благоприятен при обыкновенном ихтиозе, наименее — при ламеллярном.

Синонимы • *Крокодилья* кожа • *Рыбья* кожа • Сауродерма • Сауриаз • Кератома диффузная

МКБ. Q80 Врождённый ихтиоз

Примечание. Ихтиоз приобретённый возникает у людей в среднем или пожилом возрасте и обусловлен эндокринными нарушениями, интоксикацией и т.д.

Ксеродерма пигментная

Пигментная ксеродерма — группа наследственных заболеваний, вызванных нарушением системы эксцизионной репарации ДНК, протекающих с различными симптомами поражения кожи, фоточувствительностью, злокачественными новообразованиями.

Клиническая картина. Различные типы могут различаться по срокам проявления и выраженности отдельных признаков. Начало заболевания на 1-м году жизни в виде сыпи на открытых участках кожи, сопровождаемой многочисленными пигментными пятнами, напоминающими веснушки • Более выраженные атрофические изменения приводят к появлению очагов глянцевой истончённой кожи с телеангиэктазиями вокруг них • Распространённый кератоз, обусловленный солнечным воздействием (выраженная чувствительность кожи к инсоляции) и подвергающийся малигнизации (возможны множественные очаги эпителиом, рака кожи) • Кератиты, конъюнктивиты, эктропион, фотофобия • Снижение интеллекта • Микроцефалия • Нейросенсорная тугоухость • Снижение сухожильных рефлексов • Спастичность • Атаксия • Хореоатетоз.

Синдром *де Санктиса* (#278800, ρ) — фенотип, который может проявиться у пациентов с любым типом пигментной ксеродермы, хотя его наиболее часто регистрируют при пигментной ксеродерме типа D. Клинически: фоточувствительность кожи, ранние случаи рака кожи, пойкилодермия, пигментация кожи, атрофия кожи, телеангиэктазии, кератоакантоз, фотофобия, кератит, эктропион, энтропион, умственная отсталость, микроцефалия, нейросенсорная тугоухость, гипорефлексия/арефлексия, спастичность, атаксия, хореоатетоз, карликовость.

Методы исследования • Лабораторный метод: нарушение эксцизионной репарации ДНК после ультрафиолетового облучения; существует вариант заболевания, при котором нарушена рекомбинационная репарация ДНК • Специальный метод: исследование кожной чувствительности к ультрафиолетовым лучам с применением монохроматора.

МКБ. Q82.1 Ксеродерма пигментная

MIM • 133510 Пигментная ксеродерма типа B • **278700** Пигментная ксеродерма типа A • **278720** Пигментная ксеродерма типа C • **278730, 126340** Пигментная ксеродерма типа D • **278740, 600811** Пигментная ксеродерма типа E • **278760** Пигментная ксеродерма типа F • **278780, 133530** Пигментная ксеродерма типа G • **278800** Синдром *де Санктиса* • **278810** Пигментная ксеродерма типа I

Медуллярная карцинома щитовидной железы

Общие сведения

- Медуллярная карцинома (5% случаев рака щитовидной железы) происходит из парафолликулярных клеток (С-клеток) щитовидной железы.
- Чаще возникает спорадически, но может иметь наследственный характер (20%). Спорадическая форма обычно протекает в виде единичного поражения. Наследственная форма — самостоятельное заболевание либо составная часть семейного полиэндокринного аденоматоза типа II (синдром *Сиппла* — сочетание медуллярной карциномы щитовидной железы и феохромоцитомы).

• Характеристика

- Местное (по лимфатическим сосудам) и отдалённое (гематогенное) распространение наблюдают чаще, чем при фолликулярной карциноме.
- Медуллярная карцинома имеет гиалинизированную строму и окрашивается подобно амилоиду. Одному виду опухоли свойственны агрессивный, стремительный рост, быстрое распространение и ранние метастазы; другому — медленные рост и прогрессирование, несмотря на метастазы.
- Опухоль часто вырабатывает кальцитонин, реже — другие гормоны.

• Прогноз хуже, чем при папиллярной или фолликулярной карциномах, и зависит от стадии опухоли при первоначальном выявлении.

- При I стадии опухоли 20-летняя выживаемость составляет 50%.
- При II стадии дольше 20 лет живут менее 10% больных.
- Смерть обычно наступает от метастазов в жизненно важные органы.
- Семейный полиэндокринный аденоматоз может быть полностью излечен путём тотальной тиреоидэктомии, если диагностика и лечение проведены до появления клинических признаков опухоли.

Муковисцидоз

Муковисцидоз — наследственная болезнь с распространённым поражением экзокринных желёз, характеризующаяся кистозным перерождением поджелудочной железы, желёз кишечника и дыхательных путей из-за закупорки их выводных протоков вязким секретом, вызвана мутацией в гене белка, обеспечивающего функцию хлоридного канала.

Частота • Северная Европа — 1:2500 новорождённых • Кавказ — 1:2 000 новорождённых • Азия, Африка — 1:100 000 новорождённых • Преобладающий возраст — дети младшего, среднего и старшего возраста.

Этиология • Аутосомно-рецессивное наследственное заболевание, связанное с мутацией гена, расположенного на длинном плече хромосомы 7 в области q31–q32.

Генетические аспекты. Структура гена муковисцидоза (219700, 7q31.2, *CFTR*, *CF*, ρ) полностью расшифрована. Длина гена около 250 000 пар нуклеотидов. Несмотря на большой размер гена, число выявленных мутаций ограничено, что сви-

детельствует о малом мутационном вкладе в развитие заболевания. До 70% мутаций у больных муковисцидозом в некоторых европейских популяциях составляет делеция 3 пар нуклеотидов, приводящая к потере фенилаланина в положении 508 предполагаемого продукта гена. Вклад других мутаций различен в разных популяциях и приводит к клиническому разнообразию симптоматики.

Патогенез • Генетический дефект каналов для ионов хлора. Нарушение транспорта хлора ведёт к нарушению транспорта воды и дегидратации секрета • Вязкий секрет закупоривает выводные протоки желёз • Развивается воспалительный процесс с присоединением вторичной инфекции.

Патоморфология

- Лёгкие.
  - ♦ Воспаление.
  - ♦ Бронхоэктазы с участками фиброза.
  - ♦ Ателектазы.
- Поджелудочная железа.
  - ♦ Обструкция протоков.
  - ♦ Замещение ацинусов фиброзной тканью.
  - ♦ Кисты.
  - ♦ Сгущение секрета.
- Печень.
  - ♦ Обструкция секретом жёлчных путей.
  - ♦ Билиарный цирроз.
- Кишечник.
  - ♦ Гипертрофия слизистых желёз.

Клиническая картина

- Задержка физического и умственного развития.
- Дегидратация с повышением температуры и присоединением инфекций.
- Увеличенная концентрация гидрокарбоната и хлорида натрия в поте.
- Респираторные нарушения.
  - ♦ Одышка.
  - ♦ Кашель.
  - ♦ Повторные бронхиты и пневмонии, приводящие к бронхоэктазам.
  - ♦ Ателектазы.
  - ♦ Лёгочная гипертензия.
  - ♦ Доминирующая флора.
    - — *Pseudomonas.*
    - — *Staphylococcus aureus.*
  - ♦ Назальный полипоз.
  - ♦ Синуситы.
- Желудочно-кишечные нарушения.
  - ♦ Хронические повторные боли в животе.
  - ♦ Повышенный аппетит.
  - ♦ Мекониальный илеус.
  - ♦ Пролапс прямой кишки.
  - ♦ Синдром дистальной тонкокишечной недостаточности с развитием полигиповитаминозов.
  - ♦ Гастроэзофагеальный рефлюкс.
  - ♦ Экзокринная недостаточность поджелудочной железы: вздутие живота, частый, обильный, зловонный маслянистый стул.

- Нарушения обмена веществ.
  - Алкалоз.
  - Недостаточность жирорастворимых витаминов (A, D, E, K).
- Сахарный диабет.
- Репродуктивная система.
  - Мужчины — отсутствие или дефекты придатков яичка и/или семенных пузырьков.
  - Женщины — ановуляторный цикл, высокая вязкость секрета влагалища.
- Опорно-двигательный аппарат.
  - Остеопороз.
  - Гипертрофическая остеоартропатия (*барабанные палочки*).

Лабораторные исследования • Повышенная концентрация натрия (выше 70 ммоль/л) и хлоридов (выше 60 ммоль/л) в потовой жидкости (*тест пилокарпинового ионофореза*) • Уменьшение или отсутствие трипсина и химотрипсина в кале • Увеличение экскреции жира в 72-часовом тесте • Гипоальбуминемия.

Рентгенологические исследования

- Рентгенография грудной клетки.
  - Повышенная воздушность лёгочной ткани.
  - Увеличение лимфатических узлов корня лёгких.
  - Спонтанный пневмоторакс.
  - Буллы.
- Бронхография — бронхоэктазы.

Другие исследования • Выделение культуры микроорганизмов (особенно *Pseudomonas*) из мокроты и определение чувствительности к антибиотикам • У новорождённых — повышенная концентрация иммунореактивного трипсина в крови • Генетические исследования на основе на основе ПЦР для выявления мутаций гена *CF*.

Дифференциальная диагностика • Иммунодефицитные состояния • Повторные пневмонии • Бронхоэктазы • Бесплодие • Бронхиальная астма.

Лечение

- Постуральный дренаж.
- Регулярные физические упражнения.
- Диета.
  - Белковое питание.
  - Пища повышенной энергетической ценности.
  - Витамины в двойной суточной дозе.
- Бронхолитические препараты — β_2-адреномиметики в ингаляциях (сальбутамол, фенотерол).
- Муколитики.
  - Дорназе альфа ежедневно ингаляционно с помощью небулайзера.
  - Пульмозим ингаляционно.
  - Ацетилцистеин ингаляционно.
  - Бромгексин.
- Оксигенотерапия при тяжёлой лёгочной недостаточности и гипоксемии. Противопоказано дыхание при непостоянном положительном давлении.
- Восполнение недостаточности панкреатических ферментов — липаза по 1500 ЕД/кг внутрь во время или сразу после еды. Большие дозы препарата могут вызвать стриктуры толстой кишки.
- Инсулин при развитии сахарного диабета.

• Антибактериальная терапия.
  ♦ Внутрь
    – Цефалексин — для профилактики стафилококковой инфекции; не показан детям грудного возраста.
    – Ципрофлоксацин при обострении заболевания; следует с осторожностью применять у детей моложе 10 лет.
  ♦ Ингаляционно тобрамицин по 80 мг 3 раза в сутки.
  ♦ Внутривенно. При инфекции, вызванной *Pseudomonas*, тобрамицин по 10 мг/кг 1 раз в сутки и цефтазидим или препарат пенициллина, эффективный в отношении *Pseudomonas*.
  ♦ При стафилококковой инфекции цефалотина натриевая соль или другие цефалоспорины в зависимости от чувствительности микроорганизмов.

Хирургическое лечение • Оперативное вмешательство при мекониальной кишечной непроходимости (у новорождённых) • При накоплении каловых масс и инвагинации у взрослых клизмы с диатризоатом натрия или назогастральный зонд • При рецидивирующем пневмотораксе плеврэктомия или плевродез • При локальных бронхоэктазах, не поддающихся консервативному лечению, лобэктомия • Пересадка органов (лёгких, печени, поджелудочной железы).

Осложнения • Ателектазы • Пневмоторакс • Кровохарканье • Правожелудочковая недостаточность • Лёгочная гипертензия • Эмфизема лёгких • Сахарный диабет • Кишечная непроходимость.

Прогноз • Коррелирует с тяжестью поражения лёгких • Средняя выживаемость 29 лет.

Профилактика
• В пренатальном периоде.
  ♦ Медико-генетическое консультирование.
  ♦ Пренатальная диагностика при последующих беременностях.
• Профилактика осложнений.
  ♦ Поддержание противокоревого и противококлюшного иммунитета.
  ♦ Ежегодная противогриппозная иммунизация.
• Избегать общей анестезии, предпочтительнее местная (эпидуральная и др.).

Синонимы • Кистозный фиброз • Кистофиброз поджелудочной железы • Диспория энтеробронхопанкреатическая • Панкреофиброз • Стеаторея панкреатическая врождённая

МКБ. E84 Кистозный фиброз

Мукополисахаридозы

Мукополисахаридозы — группа болезней, вызванных аномалиями обмена мукополисахаридов и проявляющихся различными дефектами костной, хрящевой, соединительной тканей. Мукополисахаридозы относят к лизосомным болезням накопления, эта патология возникает при недостаточности лизосомных ферментов обмена гликозаминогликанов.

• I тип (*252800, недостаточность α-*L*-идуронидазы, ρ).
  ♦ Подтип IH (синдром *Хюрлер*) — наиболее тяжёлая форма с полным отсутствием активности фермента.
  ♦ Подтипы IS (синдром *Шая*) и IHS (синдром *Хюрлер—Шая*) — менее тяжёлая клиника. Клинически: карликовость, гипертрихоз, скафоцефалия (аномалия формы черепа), макроцефалия, умственная отсталость, грубые черты лица,

помутнение роговицы, потеря слуха, увеличенный язык, короткая шея, дыхательная недостаточность, болезни клапанов сердца и коронарных артерий, запоры, чередующиеся с диареей, гепатомегалия, спленомегалия, паховая и пупочная грыжи, кифоз, тораколюмбальный горб, сгибательные контрактуры бёдер, искривление коленных суставов, брахидактилия, *когтеобразная* кисть, расширение диафизов. Лабораторно: недостаточность α-*L*-идуронидазы в фибробластах, амниотических клетках и лейкоцитах, гиперэкскреция дерматансульфата и гепарансульфата с мочой, метахромазия лейкоцитов и фибробластов. Пренатальная диагностика путём амниоцентеза с исследованием ферментативной активности и прямым определением нуклеотидной последовательности гена.

- 2 тип (*309900, недостаточность сульфоидуронат сульфатазы, Xq27.3, ♂) — синдром *Хантера*.
  - Подтип 2A — тяжёлое течение.
  - 2B — умеренное течение. Клинически: от типа I отличают отсутствие помутнений роговицы, атипичный пигментный ретинит, отёк диска зрительного нерва, увеличенное *турецкое седло*, клювовидные тела поясничных позвонков. Лабораторно: недостаточность сульфо-идуронат сульфатазы в фибробластах, амниоцитах и лейкоцитах, экскреция с мочой дерматансульфата и гепарансульфата, лизосомные включения.
- 3 тип (синдром *Санфилиппо*) — 4 клинически неразличимых подтипа:
  - Подтип 3A (*252900, 17q25.3, ген *MPS3A*, р) — недостаточность сульфамидазы.
  - Подтип 3B (*252920, 17q21, ген *NAGLU*, р) — недостаточность N-ацетил-α-D-глюкозаминидазы.
  - Подтип 3C (*252930, хр. 14, ген *MPS3C*, р) — недостаточность ацетил-КоА:α-глюкозаминид N-ацетилтрансферазы (гепаран-α-глюкозаминид N-ацетилтрансферазы).
  - Подтип 3D (*252940, 12q14, ген *GNS*, р) — недостаточность N-ацетилглюкозамин-6-сульфатазы. Клинически: симптоматика более мягкая, чем при 1 и 2 типах: карликовость умеренная, гипертрихоз, уплотнение костей свода черепа, умеренное огрубление черт лица, отсутствие помутнений роговицы, снижение слуха, незначительная гепатомегалия, двояковыпуклые тела поясничных позвонков, умеренная общая ригидность, умственная отсталость. Лабораторно: экскреция с мочой гепарансульфата, метахромазия лейкоцитов и фибробластов. Пренатальная диагностика с помощью амниоцентеза.
- 4 тип (синдром *Моркио*).
  - Подтип 4A, тяжёлая форма (*253000, ген *GALNS*, р) — недостаточность сиалидазы.
  - Подтип IVB, лёгкая форма (#253010, р) — недостаточность β-галактозидазы. Клинически: карликовость (рост у взрослых от 82 до 115 см), уплотнение костей свода черепа, помутнение роговицы, потеря слуха, умеренная гепатомегалия, платиспондилия, гипоплазия зубовидного отростка, подвывих шейных позвонков, цервикальная миелопатия, аномалия грудной клетки (*куриная грудь*), общая слабость мышц, Х-образная деформация ног, дисплазия бёдер, интеллект сохранён. Пренатальная диагностика при помощи амниоцентеза. Примечание: описана клинически сходная форма синдрома *Моркио* (252300, р) без отклонений в активности ферментов и без кератансульфатурии.
- 5 тип — синдром *Шая*, в настоящее время отнесён к типу I.

• 6 тип — синдром *Марото–Лами* (*253200, 5q11–q13, ген *ARSB*, ρ) — недостаточность арилсульфатазы В. Клинически напоминает тип I, но без умственной отсталости. Лабораторно: экскреция с мочой хондроитинсульфата, метахромазия лейкоцитов и фибробластов.

• 7 тип — синдром *Слая* (*253220, 7q11.23–q21, ген *GUSB*, ρ) — недостаточность S-глюкуронидазы. Клинически: грубые черты лица, различной степени помутнение роговицы, снижение слуха, гепатомегалия, спленомегалия, деформация грудной клетки, Х-образная деформация ног, интеллект сохранён. Лабораторно: дерматансульфатурия, кератансульфатурия, метахромазия лейкоцитов и фибробластов.

• 8 тип — синдром *ди Ферранте*, (#253230, ρ) — недостаточность глюкозамин-6-сульфатсульфатазы. Клинически: низкорослость, умственная отсталость, гирсутизм, грубые волосы, гепатомегалия, умеренный множественный дизостоз, гипоплазия зубовидного отростка. Лабораторно: экскреция с мочой дерматансульфата и кератансульфата, метахромазия лимфоцитов, окрашенных толуидиновым синим.

• 9 тип (*601492, ρ) — недостаточность гиалуронидазы. Клинически: низкорослость, множественные отложения в околосуставных тканях гиалуроновой кислоты.

• Описан ряд неклассифицированных мукополисахаридозов с типичным фенотипом и гиперэкскрецией мукополисахаридов с мочой (например, #252700, ρ), в этих случаях предполагают вовлечение более чем одного гена.

Дифференциальная диагностика. Сходство клинических и лабораторных данных с другими лизосомными болезнями накопления (например, муколипидозами) позволяет установить окончательный диагноз только на основе исследования конкретных ферментов в лейкоцитах и/или культивируемых фибробластах кожи.

Лечение • Пересадка роговицы • Хирургическая коррекция клапанных пороков сердца, ущемлений нервов • При типе 3 коррекция поведенческих проблем может потребовать психиатрического лечения • При типе 4 — хирургическая коррекция патологической подвижности шейных позвонков для предупреждения компрессии спинного мозга • Заместительная терапия ферментами нерезультативна • Трансплантация костного мозга даёт переменные результаты.

МКБ • **E76.0** Мукополисахаридоз, тип I • **E76.1** Мукополисахаридоз, тип II • **E76.2** Другие мукополисахаридозы • **E76.3** Мукополисахаридоз неуточнённый

MIM. Мукополисахаридоз: • 1 тип (**252800**) • 2 тип (**309900**)

- подтип 3A (**252900**)
- подтип 3B (**252920**)
- подтип 3C (**252930**)
- подтип 3D (**252940**)
- подтип 4A, тяжёлая форма (**253000**)
- подтип IVB, лёгкая форма (**253010**) • 6 тип (**253200**) • 7 тип (**253220**) • 8 тип (**253230**) • 9 тип (**601492**)

Недостаточность ферментов цикла мочевины

Недостаточность ферментов цикла мочевины приводит к гипераммониемии и отравлению аммиаком. К этим ферментам отнесены карбамоилфосфат синтетаза, орнитин карбамоилтрансфераза, аргининосукцинат синтетаза, аргининосукцинат лиаза, аргиназа. Клинически сюда же относятся некоторые дефекты обмена орнитина. Суммарная частота всех энзимопатий цикла мочевины 1:40 000 новорождённых.

Аргиназа (*207800, КФ 3.5.3.1, 6q23, ген *ARG1*, известно не менее 24 мутаций, р). Изоформа А-I (ген *ARG1*) этого фермента цикла мочевины составляет 98% активности аргиназы печени, именно А-I отсутствует при недостаточности аргиназы. Клинически: спастическая пара-, тетраплегия, судорожные припадки, атаксия, тяжёлое поражение функций ЦНС, отставание в развитии, микроцефалия, рвота, аргининемия.

Аргининосукцинат лиаза — фермент цикла мочевины (*207900, КФ 4.3.2.1, 7cen–q11.2, ген *ASL*, р) аргининосукциназа катализирует расщепление N-(*l*-аргинино)сукцината до *l*-аргинина и фумарата; при наследуемом нарушении (аргининосукцинатная ацидурия) повышена экскреция аргининянтарной кислоты, наблюдаются эпилепсия, атаксия, задержка умственного развития, поражения печени.

Аргининосукцинат синтетаза. Недостаточность аргининосукцинат синтетазы (цитруллинемия, *215700, КФ 6.3.4.5, 9q32–q34, ген *ASS*, р, сложные гетерозиготы) характеризуется высоким содержанием цитруллина в крови, спинномозговой жидкости, моче, отравлением аммиаком. Тяжёлая форма заболевания (р, тип I, в половине случаев смерть наступает в периоде новорождённости) манифестирует от рождения. Реже встречается позднего начала цитруллинемия (тип II, этиология не очень понятна, активность фермента уменьшена в печени, но не в других органах). Клинически: рвота, диарея, тяжёлая реакция на пищевые белки, значительное отставание умственного и физического развития, выраженная симптоматика со стороны ЦНС, включая расстройства поведения. Лабораторно: цитруллинурия, цитруллинемия, гипераммониемия. Примечания • Известно не менее 12 копий гена *ASS* (включая псевдогены) на гаплоидный геном (в том числе: 2cen–p25, 3q12–qter, 4q21–qter, 5 [2 локуса], 6, 7, 9p13–q11, 9q11–q22, 11q, 12, Xp22–pter, Xq22–q26, Ycen–q11) • Аминокислота *цитруллин* обозначена по названию водяного арбуза *Citrullus vulgaris*, содержащего много цитруллина.

Карбамоилфосфат синтетаза I (КФ 6.3.4.16, 237300, 2q35, ген *CPS1*,: р) — фермент цикла мочевины, превращающий 2АТФ, NH_3, CO_2 и H_2O в 2АДФ и карбамоилфосфат, активируется *N*-ацетилглутаматом, недостаточность этого фермента приводит к гипераммониемии. Клинически недостаточность карбамоилфосфат синтетазы I развёртывается при рождении (летальная форма) или позже (более мягкое течение): гипотрофия; рвота, боли в животе, мышечная слабость, угнетение функций ЦНС (в том числе атаксия, судорожные припадки, гипераммониемическая кома), отставание в развитии, возможен респираторный дистресс-синдром. Лабораторно: гипераммониемия, низкое содержание в плазме крови цитруллина, аргинина, азота мочевины; в моче — оротовой кислоты. Примечание. Карбамоилфосфат синтетаза II (114010, КФ 6.3.5.5, 2p21, ген *CAD*) — часть трифункционального белка, катализирующего первые 3 реакции синтеза пиримидинов. Продукт экспрессии имеет активность карбамоилфосфат синтетазы (КФ 6.3.5.5), аспартат транскарбамоилазы (КФ 2.1.3.2) и дигидрооротазы (КФ 3.5.2.3).

Орнитин карбамоилтрансфераза (*311250, также 311241, КФ 2.1.3.3, Xp21.1, ген *OCTD*, ж доминантное) катализирует образование *l*-цитруллина и ортофосфата из *l*-орнитина и карбамоилфосфата. Недостаточность фермента приводит к гипераммониемии и отравлению аммиаком. Для коррекции в диете следует увеличить содержание аргинина при низком содержании белка. У гемизигот (мальчики) развёртывается полная картина болезни, у гетерозиготных девочек — частичная недостаточность. Клинически: *см.* аргининосукцинат синтетаза. Дополнительно зарегистрирована повышенная чувствительность плода к вальпроату ⇔ цитруллин фосфорилаза ⇔ орнитин транскарбамилаза.

Орнитин транслоказа (*238970, синдром HHH 13q34, ген *HHH*, ρ). При недостаточности фермента гиперорнитинемия-гипераммониемия-гомоцитруллинурия. Клинически: умственная отсталость; прогрессирующий спастический парапарез, эпилепсия миоклоническая; пирамидные знаки. Примечание: HHH — от Hyperornithinemia-Hyperammonemia-Homocitrullinuria.

Орнитин-δ-аминотрансфераза (*258870, КФ 2.6.1.13, 10q26, ген *OAT*, множество дефектных аллелей, ρ). При недостаточности (начало в детском возрасте) развиваются поражения сетчатки, приводящие к слепоте в возрасте 30–40 лет. Лабораторно: повышенное содержание орнитина во всех средах организма, орнитинурия, гипераммониемия. При пиридоксин-чувствительной форме содержание орнитина в средах организма уменьшается под влиянием пиридоксальфосфата.

МКБ. E72.2 Нарушения обмена цикла мочевины

MIM. Гипераммониемия, Недостаточность ферментов цикла мочевины **(207800, 207900, 215700, 237300, 238970, 258870, 311241, 311250)**

Нейрофиброматоз

Нейрофиброматоз — группа наследственных заболеваний, характеризующихся развитием многочисленных нейрофибром, неврином, гемангиом и лимфангиом в подкожной клетчатке.

Генетические аспекты • Нейрофиброматоз типа II, как и некоторые (до 30%) глиомы и менингиомы, развивается при выключении функции онкосупрессора (нейрофибромин I [мерлин, шванномин]) вследствие мутаций гена *NF2* (NF2, 101000, 22q12.2) или протеолиза (Ca^{2+}-протеазы кальпаины) кодируемого этим геном онкосупрессора • Множественные нейрофибромы также наблюдают при наследуемых сочетаниях с феохромоцитомой и карциноматозом двенадцатиперстной кишки (162240, Я), вариантом синдрома *Нунан* (601321, Я) и при кишечном нейрофиброматозе (162220, Я).

Нейрофиброматоз I типа (болезнь *фон Реклинхаузена*, 162200, 17q11.2, ген NF1 [VRNF, WSS], Я)

• Частота 1:3 500. Ген нейрофиброматоза I типа имеет необыкновенно высокую частоту мутаций; половина случаев спорадические, а не семейные.

• Клиническая картина.

♦ Нейрофибромы (внутрикожные и подкожные) развиваются более чем у 90% пациентов в старшем детском возрасте или в юности.
  – Внутрикожные опухоли, число которых может доходить до 500, проявляют себя как доброкачественные образования, обычно около 1 см в диаметре; иногда они достигают больших размеров (до 25 см), оказывая влияние на физическое состояние пациента.
  – Подкожные нейрофибромы выглядят как мягкие узелки по ходу периферических нервов.

♦ Плексиформные нейрофибромы — большие, прорастающие окружающие ткани опухоли, патогномоничные для нейрофиброматоза I типа; вызывают выраженные деформации лица или конечностей; обычно поражают крупные периферические нервы, но иногда могут возникать из черепных нервов или нервов спинного мозга. Основное осложнение — перерождение нейрофибром в нейрофибросаркомы. Нейрофиброматоз I типа сочетается с другими нейрогенными опухолями (например, менингиома, глиома зрительных нервов и феохромоцитома).

- Пятна цвета *кофе с молоком*. Хотя светло-коричневые родимые пятна на коже наблюдают и у здоровых лиц, более чем 95% поражённых нейрофиброматозом I типа имеют 6 таких пятен и более. Размеры пятен более 5 мм до периода половой зрелости и более 1,5 см после полового созревания. Пятна округлой формы, с более длинной осью, ориентированной в направлении хода кожных нервов. Часто отмечают множественные веснушки (лентиго), особенно в подмышечных областях.
- Узелки *Лиша* — пигментированные узелки на радужке, состоящие из скоплений меланоцитов; наблюдают более чем у 90% лиц с нейрофиброматозом I типа.
- Пороки развития клиновидной кости и истончение коры длинных трубчатых костей, с искривлением и псевдоартрозами большеберцовой кости, кисты костей и сколиоз.
- Лёгкая умственная отсталость.

Нейрофиброматоз II типа (центральный) — двусторонние невромы слухового нерва, но заболевание можно диагностировать при наличии односторонней опухоли в сочетании с нейрофибромой, менингиомой, глиомой, шванномой (в том числе акустическая невринома). Несмотря на поверхностное сходство между нейрофиброматозом I и II типа, они не являются вариантами одного и того же заболевания. Частота 1:40 000 населения.

Нейрофиброматоз III типа — ладонные нейрофибромы, бледноватые относительно большие пятна цвета *кофе с молоком*, двусторонние невромы слухового нерва, менингиомы задней ямки и верхнешейного отдела, спинальные и паравертебральные нейрофибромы; отсутствие узелков *Лиша* на радужке; опухоли ЦНС, быстро развивающиеся на 2-м или 3-м десятилетии жизни.

Нейрофиброматоз IV типа — клиника нейрофиброматоза I типа, но без узелков *Лиша*.

Лечение • При множественных периферических нейрофибромах хирургическое лечение неэффективно • Опухоли ЦНС при нейрофиброматозе II и III типов — хирургическое иссечение с последующей лучевой терапией и химиотерапией.

Синонимы • Нейроматоз • Множественный нейрофиброматоз • Нейромезодермато-дистрофия

МКБ. Q85.0 Нейрофиброматоз (незлокачественный)

MIM • **101000** Нейрофиброматоз II типа • **162200** Нейрофиброматоз I типа • **162220** Нейрофиброматоз кишечный • **162260** Нейрофиброматоз III типа • **162270** Нейрофиброматоз типа IV

Примечание • Дефекты нейрофибромина 1 — причина развития синдрома *Уотсона* • Дефекты гена *NF2* — причина спорадических случаев некоторых мезотелиом.

Непереносимость дисахаридов

Дисахариды (биозы) — сложные сахара, состоящие из двух остатков моносахаридов; основные источники углеводов в питании человека и животных. Непереносимость дисахаридов — наследственная или приобретённая недостаточность активности дисахаридаз, обусловливающая нарушения расщепления и всасывания дисахаридов; вызывает непереносимость лактозы, сахарозы и/или мальтозы; проявляется расстройствами пищеварения и питания в виде хронической ферментативной диспепсии.

Частота • Недостаточность сахаразы и изомальтазы — 0,2% населения • Первичная непереносимость лактозы — 100% американских индейцев; 80% негроидной популяции, евреев, переселенцев из стран Азии, Средиземноморья, менее 5% среди переселенцев из Северной и Центральной Европы • Вторичная непереносимость лактозы — более 50% детей с диареей.

Наиболее частые варианты

• Недостаточность лактазы (*223000, КФ 3.2.1.23, 2q21, дефект гена *LCT* [*LAC*]) проявляется непереносимостью материнского и коровьего молока, богатого лактозой.

- Первичная (врождённая) непереносимость лактозы (150220, ℜ) — снижение уровня фермента лактазы, возникающее при отнятии от груди в детстве.
- Вторичная непереносимость лактозы может возникнуть при заболеваниях, сопровождающихся поражением слизистой оболочки кишечника (диарея, лямблиоз, резекция кишечника и др.).
- При вскармливании молоком у ребёнка появляются кишечные колики, метеоризм, упорная диарея, развивается гипотрофия. Испражнения водянистые, пенистые, кислой реакции. Возможно тяжёлое течение с сепсисом, поражением почек и печени.
- Лечение — безмолочная диета, галактомин, лидалак.

• Недостаточность сахаразы (*222900, КФ 3.2.1.26, 3q25–q26, дефект гена *SI*) — непереносимость сахарозы, клинически проявляется диареей после включения в пищу сахарозы, клиническая картина зависит от количества принятого дисахарида. Испражнения водянистые, с высоким содержанием молочной кислоты, летучими жирными кислотами. Нередко наблюдается рвота.

- При осмотре ребёнка — отвислый живот, гипотрофия, повышение температуры из-за водно-электролитных нарушений или кишечной инфекции.
- Лечение — бессахарная диета, замена сахара глюкозой, фруктозой, крахмалом; энзимная сахараза в капсулах. ⇔ недостаточность инвертазы ⇔ недостаточность β-фруктозофуранозидазы.

• Мальтозная и изомальтозная недостаточность. Мальтоза и изомальтоза — продукты разложения крахмала под влиянием амилазы слюны и поджелудочной железы. Изолированный изомальтазный и мальтазный дефицит в литературе не описан, обычно он сочетается с недостаточностью других дисахаридаз — лактазо-мальтазной, сахаразной, изомальтазной и мальтазной.

Диагностика • Дисахаридный толерантный тест • Определение дисахаридазной активности в гомогенате слизистой оболочки кишечника • Исследование испражнений и мочи, хроматографическое исследование • Рентгенологическое исследование ЖКТ.

МКБ • **E73** Непереносимость лактозы • **E74.3** Другие нарушения всасывания углеводов в кишечнике

MIM • **150220** Первичная непереносимость лактозы • **222900** Недостаточность сахаразы • **223000** Недостаточность лактазы

Остеогенез несовершенный

Несовершенный остеогенез — наследственное заболевание, вызывающее уменьшение массы костей (вследствие нарушения остеогенеза) и обусловливающее их повышенную ломкость; часто сопровождается голубой окраской склер, аномалиями зубов (несовершенный дентиногенез) и прогрессирующим снижением слуха.

Частота. Тип I имеет частоту около 1:30 000. Тип II имеет частоту при рождении приблизительно 1:60 000, суммарная частота трёх тяжёлых врождённых форм (II, III, и IV типы) оценивается в 1:20 000.

Генетические аспекты • Тип I (166200, Я) — сочетание несовершенного остеогенеза с голубой окраской склер; подтип IA с несовершенным дентиногенезом, IB — без него • Тип II (166210, 17q21.31–q22.05, *COL1A1* или 7q22.1, *COL1A2*, Я, 259400, р) — тяжёлая (летальная) врождённая форма, 5 клинических подтипов • Тип III (259420, р) — с нарастающими деформациями и нормальными склерами • Тип IV (166220, Я) — с нормальными склерами и несовершенным дентиногенезом • Несовершенный остеогенез входит как компонент в следующие наследственные синдромы:

- Несовершенный остеогенез, микроцефалия и катаракта (259410, р);
- Синдром *Брука* (259450, р) — несовершенный остеогенез с врождёнными контрактурами суставов;
- Остеогенез несовершенный *Левина* (166260, Я).

Пренатальная диагностика • УЗИ выявляет тяжёлые формы у плода, начиная с 16 нед гестации • Возможна диагностика исследованием ДНК в биоптатах ворсин хориона.

Эффективное **лечение** отсутствует.

МКБ. Q78.0 Незавершённый остеогенез

MIM • **166200** Остеогенез несовершенный, тип I • **166240** тип IA • **166210, 259400** тип II • **259440, 259420** тип III • **166220** тип IV

Остеодисплазия *Мелника–Нидлса*

Остеодисплазия *Мелника–Нидлса* — группа заболеваний, характеризующихся костной дисплазией и аутосомно-рецессивным (249420) или доминантным Х–сцепленным наследованием (309350, гемизиготы мужского пола — летали). Близкую группу составляют летальные или полулетальные костные дисплазии, включая бумеранговую (112310) и ателостеогенез типов I (108720) и III (108721).

Рецессивная форма. Генерализованная костная дисплазия, укорочение и искривление длинных трубчатых костей, лентовидные рёбра, высокие выпуклые позвонки, аномалии грудины, контрактура таза, экзофтальм, глаукома, гипертелоризм, полные щёки, микрогнатия, аномалии прикуса, позднее закрытие родничков, склероз костей черепа, врождённый порок сердца.

Х-сцепленная форма. Увеличение большого родничка, высокий лоб, микрогнатия, полные щёки, экзофтальм, глухота, аномалии прикуса, остеоартроз, остеохондродисплазия, контрактура таза, S-образное искривление костей ног, маленькая деформированная грудная клетка, пупочная грыжа, гипоплазия почек, обструкция мочеточников, снижение эластичности кожи. ⇔ дисплазия фронтометафизарная (305620).

Дисплазия бумеранговая летальная. Карликовость, короткие искривлённые конечности, расширение корня носа, гипоплазия ноздрей и перегородки носа, обычно неонатальная смерть, отсутствие лучевых и малоберцовых костей, остальные длинные кости в форме бумеранга, уменьшение тел подвздошных костей, позднее окостенение нижней части позвоночника и пальцев.

Ателостеогенез тип I. Клинически: летальная хондродисплазия, дистальная гипоплазия плеч и бёдер, косолапость, гипоплазия средней части грудного отдела позвоночника, неполный вывих локтевого или коленного сустава, расщелина нёба,

мертворождение или ранняя смерть (респираторный дистресс-синдром). Лабораторно: инкапсулированные хондроциты в дегенерированной фиброзной ткани, редкие многоядерные гигантские клетки в метаэпифизарном хряще, гигантские хондроциты. Синонимы: гигантоклеточная хондродисплазия, позвоночно-плечебедренная гипоплазия. При типе III: укорочение конечностей, карликовость, хондродисплазия, аномальная малоберцовая кость, аномалии стоп.

МКБ. М84.8 Другие нарушения целостности кости

MIM • **249420** Синдром *Мелника—Нидлса* • **309350** Синдром *Мелника—Нидлса* Х-сцепленный • **112310** Дисплазия бумеранговая летальная • **108720** Ателостеогенез, тип I • **108721** Ателостеогенез тип III

Порфирия

Порфирия — наследственные или приобретённые (как результат воздействия химических агентов) дефекты генов ферментов, участвующих в биосинтезе гема. Порфирии классифицируют в зависимости от первичной локализации нарушения синтеза порфиринов.

• Эритропоэтическая порфирия обусловлена нарушением синтеза порфиринов эритробластами костного мозга и проявляется главным образом кожной фотосенсибилизацией (вследствие активации ультрафиолетовыми лучами повышенного отложения порфиринов в коже).

• Печёночная порфирия обусловлена нарушением синтеза порфиринов в печени и проявляется главным образом острыми неврологическими нарушениями (приступы артериальной гипертензии, колики в животе, психозы и невропатии) без кожной фотосенсибилизации. Во время приступа в плазме и моче повышается концентрация предшественников порфирина — δ-аминолевулиновой кислоты, порфобилиногена.

• Смешанные варианты.

Факторы риска • Приём глюкокортикоидов, пероральных контрацептивов и некоторых других лекарственных средств (например, барбитуратов и сульфаниламидов) • Злоупотребление алкоголем • Голодание • Инфекции • Генетическая предрасположенность (*см.* ниже).

Биосинтез гема. Различают 7 ферментов, участвующих в биосинтезе гема (первый и последние 3 расположены в митохондриях, остальные — в цитозоле).

• δ-Аминолевулинат синтетаза (КФ 2.3.1.37) катализирует конденсацию глицина (активируемого пиридоксальфосфатом и сукцинил-КоА) с образованием δ-аминолевулината.

• δ-Аминолевулинат дегидратаза (КФ 4.2.1.24) катализирует конденсацию 2 молекул δ-аминолевулината с образованием порфобилиногена. 4 молекулы порфобилиногена образуют уропорфироген III в двух последовательных реакциях, катализируемых тетрапиррольной гидроксиметилбилан синтетазой (также известной как порфобилиноген дезаминаза или уропорфироген I синтетаза) и уропорфироген III синтетазой. Гидроксиметилбилан синтетаза катализирует замыкание 4 молекул порфобилиногена по типу *голова в хвост* путём последовательного дезаминирования с образованием тетрапиррольного гидроксиметилбилана. Уропорфироген III синтетаза катализирует перестройку и быструю циклизацию гидроксиметилбилана с образованием уропорфирогена III.

• 5-й фермент, уропорфироген декарбоксилаза (КФ 4.1.1.37, уропорфироген III декарбоксилаза), катализирует последовательное удаление 4 карбоксильных групп с

ацетилированной стороны цепей уропорфирогена III с образованием копропорфириногена III. Это соединение в дальнейшем поступает в митохондрии, где копропорфириноген оксидаза (6-й фермент) катализирует декарбоксилирование 2 из 4 пропионильных групп с образованием 2 винильных групп протопорфириногена IX.

• Далее протопорфириноген оксидаза (КФ 1.3.3.4) окисляет протопорфириноген IX до протопорфирина IX путём отщепления 6 атомов водорода. Продукт реакции — порфирин (окисленная форма), в отличие от тетрапиррольных предшественников (порфириногенов) — восстановленных форм.

• В итоге двухвалентный ион железа инкорпорируется в протопорфирин IX с образованием гема (реакцию катализирует 8-й фермент, феррохелатаза [КФ 4.99.1.1], также известный как гем синтетаза).

Генетические типы

• Эритропоэтические порфирии.
  ♦ Порфирия врождённая эритропоэтическая (*263700, 10q25.2–q26.3, дефект гена *UROS*, ρ) — увеличение образования порфирина эритроидными клетками в костном мозге вследствие недостаточности уропорфироген III косинтетазы. Клинически: фотосенсибилизация, гипертрихоз, геморрагический диатез (за счёт тромбоцитопении), неонатальная желтуха, гепатоспленомегалия, покраснение зубов, задержка физического и психического развития. Лабораторно: гемолитическая анемия, тромбоцитопения, гематурия, обнаружение в плазме, эритроцитах, моче и кале уропорфирина I и копропорфирина I; снижение активности уропорфироген III косинтетазы (с увеличением образования протопорфирина III). Лечение: гемотрансфузии, спленэктомия, β-каротин, антибактериальная терапия сопутствующих инфекционных осложнений. Синонимы: болезнь *Гюнтера*, врождённая порфирия (*устареви.*), уропорфирия эритропо ♦ этическая.
  ♦ Эритропоэтическая протопорфирия (*177000, 18q21.3, дефекты генов *FECH*, *FCE*, ℜ или ρ) вследствие частичной недостаточности феррохелатазы. Наиболее частая эритропоэтическая порфирия и вторая по частоте порфирия (после поздней кожной порфирии). Клинически: фоточувствительный дерматит, холестаз с желтухой, гемолитическая анемия, полиневропатии (возможны парезы), начало заболевания обычно до 10-летнего возраста. Лабораторно: повышение содержания протопорфиринов в жёлчи, фекалиях (но не в моче), снижение активности феррохелатазы. Лечение: β-каротин, спленэктомия (при значительной спленомегалии), гемотрансфузии.
  ♦ Наследственная сидеробластная анемия.
• Печёночные порфирии.
  ♦ Порфирия вследствие недостаточности δ-аминолевулинат дегидратазы (*125270, 9q34, дефект гена *ALAD*, ρ) с повышением уровня δ-аминолевулиновой кислоты.
  ♦ Порфирия острая перемежающаяся вследствие недостаточности гидроксиметилбилан синтетазы, порфобилиноген дезаминазы и уропорфироген синтетазы (*176000, 11q23.3, дефекты генов *HMBS*, *PBGD*, *UPS*, ℜ). В моче также повышено содержание δ-аминолевулиновой кислоты, что, вероятно, свидетельствует о сопутствующей недостаточности δ-аминолевулинат дегидратазы. Преобладающий пол — женский. Лечение симптоматическое. При приступе:
  ♦ Глюкоза внутривенно 400 г/сут.
  ♦ Гематин внутривенно медленно в дозе 1–4 мг/кг/сут в течение 3–14 сут. Синонимы: острая интермиттирующая порфирия, острая порфирия. Приме-

чание. *Ван Гог* страдал приступами острой перемежающейся порфирии, провоцируемыми голоданием и злоупотреблением абсентом.

- Наследственная копропорфирия (*121300, 3q12, дефект гена *CPO*, ℜ) вследствие недостаточности копропорфириноген оксидазы. Клинически: боли в животе, запор, гепатоспленомегалия, желтуха, кожная фотосенсибилизация, неврологическая симптоматика, гемолитическая анемия. Лабораторно: избыточное содержание копропорфирина III в моче и кале, повышенная активность синтетазы 5-аминолевулиновой кислоты (КФ 2.3.1.37); во время приступа в моче возрастает содержание порфобилиногена и 5-аминолевулиновой кислоты.

• Порфирия кожная поздняя (*176100, 1p34, дефект гена *UROD*, ℜ) — наиболее частая форма порфирии, обусловленная недостаточностью уропорфироген декарбоксилазы либо в печени (тип I, спорадический, гепатокожная порфирия, 176090, ℜ), либо в других тканях (тип II, семейная, в том числе гепатоэритропоэтическая порфирия), проявляющаяся у взрослых фоточувствительным дерматитом в сочетании с повышенной экскрецией уропорфирина с мочой. У больных повышен риск развития рака печени. Лечение — повторные флеботомии. Синонимы: симптоматическая порфирия, гематопорфирия хроническая (*устар.*), порфиринопатия, эпидермолиз буллёзный порфирический.

• Порфирия смешанная (#176200, 1q21-q23, мутация гена протопорфириноген оксидазы *PPOX* [600923], ℜ) характеризуется фотосенсибилизацией кожи, гиперпигментацией, гипертрихозом, болями в животе, запорами, тахикардией, артериальной гипертензией, разнообразной неврологической симптоматикой и увеличением экскреции прото- и копропорфирина с калом. Лечение — как при острой перемежающейся порфирии.

• Порфирия, тип *Честер* (*176010, 11q23.1, дефект гена *PORC*, ℜ),— разновидность порфирии, клинически характеризующаяся острой неврологической симптоматикой без кожной фотосенсибилизации. Лабораторно: недостаточность эритроцитарной порфобилиноген дезаминазы (как при острой перемежающейся порфирии) и протопорфириноген оксидазы (как при смешанной порфирии). Примечание. *Честер* — семейство в Англии, в котором впервые выявлен данный тип порфирии.

Синоним. Болезнь порфириновая.

МКБ. E80 Нарушения обмена порфирина и билирубина

MIM • 121300 Наследственная копропорфирия • **176000** Порфирия острая перемежающаяся • **176010** Порфирия, тип *Честер* • **176100** Порфирия кожная поздняя • **176200** Порфирия смешанная • **177000** Эритропоэтическая протопорфирия • **263700** Порфирия врождённая эритропоэтическая

Ретинобластома

Ретинобластома — злокачественная внутриглазная опухоль сетчатки, наблюдаемая главным образом в детском возрасте.

Частота — 1:15 000—1:34 000 новорождённых.

Возрастные особенности. На 1-м году жизни обнаруживают 22—23% ретинобластом, в возрасте до 3 лет — 70%, до 6 лет — 97%, старше 6 лет — крайне редко.

Генетические аспекты • Соматические мутации ретинальных клеток в 60—70% случаев (как правило, односторонние ретинобластомы) • У здоровых родителей, имеющих одного ребёнка с ретинобластомой, вероятность развития ретинобласт-

томы у следующих детей 6% • Если в семье здоровых родителей более одного ребёнка с ретинобластомой, то риск для последующих детей 50% • Более чем у половины детей, родители которых страдали ретинобластомой, развивается ретинобластома.

Патоморфология. Злокачественная нейроэктодермальная опухоль, развивающаяся из клеток эмбриональной сетчатки, состоящая из недифференцированных нейробластов.

Клиническая картина

• I стадия — опухоль распространяется в пределах сетчатки, прорастая в стекловидное тело и сосудистую оболочку в виде узла серо-беловато-жёлтого цвета с чёткими границами; развивается отслойка сетчатки. Острота зрения резко снижается, появляется косоглазие.

• II стадия — опухоль заполняет всю полость глазного яблока, диссеминирует в радужку и угол передней камеры, приводя к повышению внутриглазного давления и вторичной глаукоме. У детей младшего возраста может развиться буфтальм. Наблюдают иридоциклиты, задние увеиты, неоваскуляризацию радужки.

• III стадия — прорастание опухоли за пределы глазного яблока. При прорастании в глазницу появляется прогрессирующий экзофтальм; опухоль разрушает стенки глазницы и прорастает в околоносовые пазухи и далее по зрительному нерву в полость черепа.

• IV стадия — лимфогенные и гематогенные метастазы в околоушные, подчелюстные и шейные лимфатические узлы, в кости черепа, трубчатые кости нижних конечностей, печень.

Осмотр • Лейкокория — бело-жёлтое свечение зрачка из-за отражения света от поверхности опухоли • Расширение зрачка, ослабление его реакции на свет • Косоглазие.

Специальные исследования • Эхография • Рентгенография и КТ черепа • Радионуклидное исследование.

Дифференциальная диагностика • Ретинит *Коутса* (болезнь *Коутса*) — односторонний ретинит неизвестной этиологии, характеризующийся наличием экссудата между наружными слоями сетчатки и сосудистой оболочки и кровоизлияниями на поверхности сетчатки; наблюдают у детей и лиц молодого возраста • Эндофтальмит — гнойное воспаление внутренних оболочек глазного яблока, при котором гной пропитывает стекловидное тело • Ретролентальная фиброплазия (*Терри* синдром) — двустороннее поражение глаз у недоношенных детей, обусловленное высоким содержанием кислорода в воздухе, характеризующееся образованием фиброзных плёнок и тяжей в стекловидном теле, отёком и отслойкой сетчатки с последующим развитием атрофических процессов в глазном яблоке • Отслойка сетчатки • Болезнь *Линдау* • Метастатическая офтальмия — эндофтальмит, вызванный гематогенным заносом возбудителя инфекции из какого-либо очага воспаления в ткани глаза • Хронический увеит • Паразитарные инвазии (токсоплазмоз, токсокароз).

Лечение комбинированное, включающее лазеркоагуляцию, криокоагуляцию, хирургическое вмешательство (энуклеация), лучевую терапию, химиотерапию. Методика лечения и комплекс применяемых методов зависят от стадии опухоли и симметричности поражения.

• I стадия (опухоль занимает не более 25% площади глазного дна; проминенция не более 8 мм) — возможно органосохраняющее лечение.

- Лазеркоагуляция.
- Криокоагуляция (транссклеральная).
- Подшивание β-аппликаторов к склере в области опухоли на 2–3 сут.
- Химиотерапия (циклофосфан, тиофосфамид в виде внутримышечных, субконъюнктивальных и ретробульбарных инъекций).
- II–IV стадии.
- Энуклеация при одностороннем поражении.
- При двусторонней ретинобластоме глаз с более выраженными изменениями удаляют, а другой лечат консервативно.
- В связи с опасностью прорастания опухоли в зрительный нерв пересечение его во время энуклеации производят на расстоянии не менее 10–15 мм от заднего полюса глаза.
- При прорастании опухоли в глазницу показана экзентерация.
- В последующем на глазницу удалённого глаза проводят дистанционную рентгенотерапию, а при двусторонних опухолях лучевому воздействию подвергают и сохранённый глаз.

Наблюдение после лечения офтальмологом и онкологом • В течение 1-го года — 1 раз в 2 мес • В течение 2-го года — 1 раз в 3 мес • На протяжении следующих 2 лет — 1 раз в 6 мес • В дальнейшем 1 раз в год • С учёта больных не снимают.

Прогноз. Смертность при ретинобластоме составляет 15%. Прогноз особенно неблагоприятен при двусторонних опухолях.

МКБ. **С69.2** Злокачественное новообразование сетчатки глаза

MIM. **180200** Ретинобластома.

Примечание. Буфтальм — увеличение глазного яблока в детском возрасте при повышении внутриглазного давления.

Синдром адреногенитальный

Адреногенитальный синдром — врождённое патологическое состояние, обусловленное дисфункцией коры надпочечников с чрезмерной секрецией андрогенов и проявляющееся признаками вирилизации.

Этиология и патогенез. Синдром обусловлен недостаточностью одного из ферментов, необходимых для синтеза кортизола. Дефицит кортизола стимулирует выработку АКТГ, что приводит к гиперплазии коры надпочечников и избыточной продукции АКТГ-зависимых стероидов, синтез которых при данной недостаточности фермента не нарушен (в основном надпочечниковых андрогенов — дегидроэпиандростерона, андростендиона и тестостерона).

Генетические аспекты • Недостаточность 21-гидроксилазы (*201910, КФ 1.14.99.10, 6p21.3, мутации генов *CYP21*, *CA2*, *CYP21P*, ρ) наблюдают в 95% случаев адреногенитального синдрома.

- При умеренном дефиците фермента развивается вирильная (неосложнённая) форма синдрома, при которой придают значение исключительно симптомам избытка андрогенов (глюкокортикоидная и минералокортикоидная недостаточность не проявляется).
- При полном блоке фермента развивается сольтеряющая (тяжёлая) форма (синдром *Дебре–Фибигера*). Наряду с уменьшением синтеза кортизола снижена продукция альдостерона; дефицит минералокортикоидов приводит к гипонатриемии, гиперкалиемии, дегидратации и артериальной гипотензии. Эта

форма проявляется в первые месяцы жизни, чаще у мальчиков. Без лечения, как правило, заканчивается летально. Сольтеряющая форма может развиваться в результате недостаточности и других ферментов • Недостаточность 3-β-дегидрогеназы (*201810, КФ 1.1.1.210, 1p13.1, мутации генов *HSD3B1*, *HSD3B2*, ρ) приводит к нарушению синтеза кортизола и альдостерона на ранних стадиях их образования. У больных развивается сольтеряющая форма заболевания. Из-за других источников образования эстрогенов вирилизация у девочек выражена слабо. У мальчиков наблюдают не только признаки гермафродитизма, но и гипоспадию и крипторхизм, что свидетельствует о нарушении синтеза ферментов не только в надпочечниках, но и в яичках. Летальность высока. Синонимы: 3-β-гидроксистероид дегидрогеназа, 20-α-гидроксистероид дегидрогеназа, прогестерон редуктаза. Катализируемая реакция: 5-α-андростан-3-β,17-β-диол + $NADP^+$ = 17-β-гидрокси-5-α-андростан-3-он + NADPH (также катализирует превращение 20-α-гидроксистероидов • Недостаточность 18-оксидазы (*124080, кортикостерон метил оксидаза I, ρ) проявляется изолированным нарушением синтеза альдостерона с развитием сольтеряющей формы заболевания. Больные умирают в раннем детстве. • Недостаточность 11-β-гидроксилазы (*202010, КФ 1.14.15.4, 8q21, мутации генов *CYP11B1* и *CYP11B2*, ρ) вызывает гиперпродукцию минералокортикоида дезоксикортикостерона, а также надпочечниковых андрогенов (гипертензивная форма адреногенитального синдрома). Синонимы: стероидов 11-β-монооксигеназа, стероидов 11-β/18-гидроксилаза, 18-гидроксистероид дегидрогеназа, 18-гидроксилаза). Биохимия: 11-β-гидроксилазная система в пучковой и клубочковой зонах коры надпочечника функционирует раздельно. Более того, 11-β- и 18-гидроксилирующие активности в пучковой зоне также функционируют раздельно в рамках общего каталитического центра. 11-β- и 18-Гидроксилазная активности дефектны в пучковой, но интактны в клубочковой зоне. 18-гидроксилаза, катализирующая превращение кортикостерона в особый металлоферментный комплекс, именуется также «кортикостеронметилоксидаза типа I», а 18-гидроксистероид дегидрогеназа, катализирующая дальнейшее превращение комплекса в альдостерон, — «кортикостеронметилоксидаза типа II» • Недостаточность 20,22-десмолазы (*201710, ρ) проявляется нарушением синтеза кортизола, альдостерона и андрогенов. Это приводит к потере солей, глюкокортикоидной недостаточности и задержке полового маскулинизирующего развития у плодов мужского пола. Развивается так называемая врождённая липоидная гиперплазия коры надпочечников. Больные умирают в раннем детстве • Другие формы (например, недостаточность 17-α-гидроксилазы) наблюдают значительно реже.

Клиническая картина

- Вирильная форма проявляется главным образом избытком андрогенов.
- У девочек часто наблюдают врождённые изменения гениталий (пенисообразный клитор, урогенитальный синус, мошонкообразные большие половые губы). В постнатальном периоде вирилизация продолжается (рост мышечной массы по мужскому типу, грубый голос, гирсутизм, аменорея, атрофия молочных желёз).
- У младенцев мужского пола вследствие избытка андрогенов во время развития возникает макрогенитосомия. В постнатальном периоде наступает преждевременное половое созревание на фоне недоразвития яичек (сперматогенез отсутствует).

• Сольтеряющая форма наблюдается обычно у новорождённых и детей 1-го года жизни. Проявляется срыгиванием, рвотой, диареей, похуданием, артериальной гипотензией и судорогами. Дефицит кортизола обычно не имеет значительных клинических проявлений, так как несмотря на недостаточность конкретного фермента, стимуляция АКТГ и гиперплазия надпочечников поддерживают уровень кортизола на нижней границе нормы.

• Гипертензивная форма. Наряду с вирилизацией у девочек и макрогенитосомией у мальчиков отмечается стойкая артериальная гипертензия.

Диагностика • В крови и моче повышены концентрации надпочечниковых андрогенов (тестостерон, андростендион, дегидроэпиандростерон) и предшественников кортизола (17-гидроксипрогестерон) • В моче повышены концентрации 17-оксикортикостероидов и прегнанетриола (метаболит 17-гидроксипрогестерона) • Проба с дексаметазоном: приём дексаметазона в дозе 2 мг 4 раза в сутки в течение 2 дней подавляет продукцию АКТГ и приводит к снижению суточной экскреции 17-оксикортикостероидов на 50% и более. При опухолях (андростеромы, адренобластомы) такого снижения не наблюдают • При сольтеряющей форме определяют повышенное содержание калия, сниженное содержание натрия

Дифференциальную диагностику проводят с надпочечниковой недостаточностью, гермафродитизмом другого генеза, различными вариантами преждевременного полового созревания, андрогенпродуцирующей опухолью надпочечников. Сольтеряющую форму следует также дифференцировать с пилоростенозом, кишечными инфекциями и интоксикациями.

Лечение

Медикаментозное лечение. Глюкокортикоиды пожизненно (подавляют гиперпродукцию АКТГ, а также надпочечниковых андрогенов). При натрий-дефицитной форме может оказаться необходимой заместительная терапия минералокортикоидами (флюдрокортизон).

Хирургическое лечение. В первые несколько лет жизни проводят реконструктивную операцию на наружных половых органах девочек.

Синонимы • Врождённая дисфункция коры надпочечников • Синдром *Апера—Галле* • Синдром *Крука—Апера—Галле*.

МКБ. **E25** Адреногенитальные расстройства

MIM • **124080** Недостаточность 18-оксидазы • **201710** Недостаточность 20,22-десмолазы • **201810** Недостаточность 3-β-дегидрогеназы • **201910** Недостаточность 21-гидроксилазы • **202010** Недостаточность 11-β-гидроксилазы

Синдром алкогольный плода

Синдром алкогольный плода — синдром, возникающий у новорождённых, матери которых злоупотребляли алкоголем в любом триместре беременности. *Снижение дозы алкоголя положительного эффекта не даёт*, в связи с чем приём алкоголя во время беременности следует исключать полностью. Клинически: микроцефалия, узкие глазные щели, уплощение лица, недоразвитие носогубной борозды и верхней губы; реже наблюдают низко посаженную переносицу, складки в верхнем углу глаз, аномалии ушей, короткий нос и микрогнатию; для подтверждения диагноза необходимы констатация замедленного внутриутробного или постнатального развития ребёнка, наличие у него умственной отсталости или других неврологических нарушений, а также не менее 2 *лицевых* признаков. Профилактика: наблюдение за беременными. **МКБ**. **Q86.0** Алкогольный синдром плода.

Синдром базальноклеточного невуса

Синдром базальноклеточного невуса (*109400, локусы 9q22.3-q31 и 9q31, гены *PTCH* и *BCNS* [601309, синдром *Горлина*], Я). Множественная базальноклеточная карцинома кожи с кистами челюстей, эритематозными углублениями на ладонях и стопах и (часто) аномалиями скелета, особенно лицевого. Более редкие симптомы: косоглазие, гипертелоризм, колобома, глаукома, кифосколиоз, дефекты рёбер и шейных позвонков, кисты и фибромы паренхиматозных органов, рак яичников, брахидактилия, возможно отставание в умственном развитии. Существенно повышена чувствительность к рентгеновским лучам.

МКБ. С44 Другие злокачественные новообразования кожи

Синдром *Беквита–Видеманна*

Синдром *Беквита–Видеманна* — триада: пупочная грыжа, макроглоссия, гигантизм; часто при рождении отмечают гипогликемию, выраженную предрасположенность к развитию опухоли *Вильмса*. Лечение медикаментозное (глюкокортикоиды) и хирургическое (удаление опухолей). Диета. По возможности животные жиры следует заменять растительными, умеренное ограничение сливочного масла. Синоним: синдром EMG [от exomphalos, macroglossia, gigantism], синдром *Беквита-Видемана*.

МКБ. Q87.3 Синдромы врождённых аномалий, проявляющихся избыточным ростом [гигантизмом] на ранних этапах развития

Синдром *Варденбурга*

Синдром *Варденбурга* — группа наследственных множественных врождённых пороков развития с характерным нарушением пигментации и глухотой.

• Тип I (*193500, 2q35, дефект гена *PAX3*, Я). Клинически: частичный кожный альбинизм, раннее поседение волос, телекант (необязательно), гетерохромия радужек, нейросенсорная тугоухость, широкая переносица, расщелина губы/нёба, болезнь *Гиршспрунга*, уменьшение длины носовых костей, относительное увеличение нижней трети лица, расщепление дуг позвонков, пояснично-крестцовая спинномозговая грыжа, аплазия влагалища, яичников, рабдомиосаркома.

• Типы IIa (156845, 3p14.1–p12.3, дефект гена *MITF*, Я) и IIb (#103470, 11q14–q21, дефект гена *TYR* [203100], Я). Клинически: снижение остроты зрения, фотофобия, нистагм, просвечивающие радужки, косоглазие, дальнозоркость, депигментированное глазное дно, гипоплазия зрительной ямки, дисплазия зрительного нерва, гипомеланоз кожи, веснушки, глухота, вестибулярная гипофункция, при типе IIa — изменения лица, как при I типе. Лабораторно: макромеланосомы.

• Тип III (#148820, Я, протяжённая делеция). Клинически: гипоплазия скелета и мышц, сгибательные контрактуры, синдактилия, микроцефалия, умственная отсталость, спастическая параплегия, крыловидные лопатки, телекант, блефарофимоз, частичный альбинизм, потеря слуха, широкая переносица, болезнь *Гиршспрунга*. Синонимы: синдром *Клейна–Варденбурга*, синдром *Варденбурга* с аномалиями верхних конечностей

• Вариант *Варденбурга IIIA* (277580, 20q13.2–q13.3, дефект гена эндотелина 3 *EDN3*, [131242], ρ). Клинически: гипопигментация бровей и ресниц, врождённая кишечная непроходимость, изохромия радужки (светло-коричневого цвета с уча-

стками гипопигментации), обычная форма носа, отсутствие депигментации кожи, глухота, расширение проксимальных отделов подвздошной кишки, спавшиеся дистальные отделы подвздошной и толстой кишок.

МКБ. Q87.8 Другие уточнённые синдромы врождённых аномалий, не классифицированные в других рубриках

MIM. Синдром *Варденбурга*: • тип I (193500) • тип IIa (156845) • тип IIb (103470) • тип III (148820) • вариант *Варденбурга IIIa* (277580)

Примечание. Синдром анофтальмии-синдактилии (*206920, ρ) также носит имя *Варденбурга*. Клинически: анофтальмия, двусторонняя синдактилия IV и V пальцев ног, синостоз IV и V костей плюсны, отсутствие мизинцев на ногах, гипоплазия малоберцовой кости, укорочение бедренной или большеберцовой кости.

Синдром *Вейля—Марчезани*

Синдром *Вейля—Марчезани* (*277600, ρ) — врождённая мезодермальная дисморфодистрофия. Клинически: микросферофакия, эктопия хрусталика, низкий рост и брахидактилия. Описан подклапанный стеноз аорты. Наследование: аутосомно-рецессивное с частичными проявлениями у гетерозигот.

Синдром *Вольфа–Хиршхорна*

Синдром *Вольфа–Хиршхорна* — делеция короткого плеча хромосомы 4, сопровождающаяся множественными пороками развития (например, нос типа *шлема греческого воина*, антимонголоидный разрез глаз, врождённый порок сердца и др.). Выражен дефект интеллекта. В 90% случаев делеция возникает *de novo*, остальные случаи обусловлены мозаицизмом или транслокациями у родителей; обнаружены случаи кольцевой хромосомы. Частота 1:100 000 новорождённых. Диагностика основана на прямом определении кариотипа, в том числе пренатально после проведения кордоцентеза или амниоцентеза. Синонимы: синдром делеции короткого плеча хромосомы 4, синдром 4p-. Примечание. Синдром впервые описан в 1965 г. двумя группами исследователей: немецкими генетиками во главе с *Wolf*, и американскими во главе с *Hirschorn*. **МКБ. Q93.3** Делеция короткого плеча хромосомы 4

Синдром гидантоиновый плода

Гидантоиновый синдром плода развивается при применении гидантоина и его производных при беременности (все лекарственные средства [дифенилгидантоин, фенитоин] этой группы расцениваются как тератогены). В патогенезе имеет значение недостаточность микросомной эпоксид гидролазы (132810, КФ 3.3.2.3, 1p11–qter, ген *EPHX1*).

Синдром *Гольтца–Горлина*

Синдром *Гольтца–Горлина* (*305600, Xp22.31, дефекты генов *DHOF*, *FODH*, א доминантное) — наследственная болезнь, проявляющаяся образованием резко отграниченных очагов истончённой гиперпигментированной кожи, дистрофией ногтей, гипотрихозом, аномалиями развития глаз, гортани, сердца и скелета. Синонимы: гипоплазия дермальная фокальная, аномалия наследственно-семейная эктомезодермальная.

Синдром *Дауна*

Синдром *Дауна* — хромосомная болезнь, обусловленная трисомией по хромосоме 21, как правило, вследствие нарушения расхождения хромосом во время мейоза яйцеклетки.

Частота 1:650 живорождённых (общая частота в популяции выше, поскольку более чем 2/3 поражённых плодов погибают внутриутробно). Частота увеличивается с увеличением возраста матери, что подтверждено данными амниоцентеза (особенно резко после 30 лет).

Генетические аспекты • Трисомия 21: у 90–95% пациентов во всех клетках обнаруживают лишнюю хромосому 21 • Несбалансированная транслокация 21: у 5% пациентов длинное плечо хромосомы 21 транслоцировано на другую хромосому, как правило, на 14. Среди транслокационных трисомий 1/2 — вновь возникшие, 1/2 — следствие сбалансированной транслокации у одного из родителей • Мозаичная трисомия 21: у 1–5% пациентов обнаруживают 2 популяции клеток и более: как правило, нормальную и трисомию 21 (клинические проявления обычно менее выражены).

Патоморфология. После 20 лет у всех пациентов в головном мозге обнаруживают бляшки, характерные для болезни *Альцгеймера*.

Клиническая картина

• Новорождённые и дети.
- Брахицефалия (100%).
- Монголоидный разрез глаз (90%).
- Эпикантус (90%).
- Мышечная гипотония (80%).
- Макроглоссия (75%).
- Пятна *Брашфильда* на радужке (50%).
- Аномалии ушей.
- Сходящееся косоглазие.
- Широкая переносица.
- Маленький подбородок.
- Короткая шея.
- Врождённый порок сердца (до 30% детей).
- Дерматоглифика.
  - Четырёхпальцевая ладонная складка.
  - Отсутствие подошвенных завитков (подушечек пальцев стопы).
  - Сближение (вплоть до слияния) 2–3 сгибательных складок мизинца.
- Стеноз или атрезия двенадцатиперстной кишки.
- Отсутствие заднепроходного отверстия.
- Болезнь *Гиршспрунга* у 2–3% детей.
- Задержка психомоторного развития (может не проявляться до 1 года).
- Повышенная восприимчивость к инфекциям.

• Взрослые: большинство проявлений мягче, сохраняется брахицефалия. У пациентов отмечают задержку познавательной функции (IQ 40–45), хотя индивидуальность и коммуникабельность сохранены. После 35 лет развивается деменция, подобная болезни *Альцгеймера*. Большинство пациентов способны к самообслуживанию. Некоторые имеют работу, хотя нуждаются в опеке. У отдельных пациентов наблюдают аутические наклонности, небольшой процент пациентов невербален. Мужчины всегда бесплодны (отсутствует сперматогенез).

Диагностика • Исследование хромосомного набора (кариотипа) всегда необходимо для исключения транслокаций • В связи с частым сочетанием с лейкозом гематологические исследования ежегодно • Показано определение уровня тиреоидных гормонов (гипо-, гипертиреоз) • У детей с пиурией и лихорадкой неясной этиологии — УЗИ брюшной полости для выявления аномалий мочевых путей • У всех детей — эхокардиография (дефект межжелудочковой перегородки может не проявляться при рождении).

Пренатальная диагностика

• УЗИ:
  - Брахицефалия.
  - Гипотелоризм.
  - Избыточная шейная складка (16–29 нед гестации).
  - Увеличение переднезаднего размера воротникового пространства (10–14 нед гестации).
  - Умеренная вентрикуломегалия.
  - Врождённый порок сердца.
  - Гиперэхогенный кишечник.
  - Атрезия двенадцатиперстной кишки.
  - Неиммунная водянка плода.
  - Умеренный гидронефроз.
  - Укорочение конечностей.
  - Гипоплазия средней фаланги мизинца.

• Биохимические показатели сыворотки матери.
  - Снижение уровня сывороточного АФП менее 50%.
  - Повышение уровня ХГЧ и неконъюгированного эстриола.

Дифференциальная диагностика. Трисомия 22 и делеция короткого плеча хромосомы 9 могут клинически напоминать синдром *Дауна*, что требует обязательного исследования кариотипа.

Тактика ведения • Генетическое исследование и консультация • Исследование сердечно-сосудистой системы.

Хирургическое лечение. Коррекция врождённого порока сердца.

Осложнения • Обструкция кишечника (свищи, аномалии кишечной трубки в 10% случаев) • Заболевания щитовидной железы (гипо- и гипертиреоз в 5–8%) • Лейкоз (0,5%) • Болезнь *Альцгеймера* в старшем возрасте.

Течение и прогноз. Исход и продолжительность заболевания во многом зависят от наличия врождённого порока сердца. Ожидаемая продолжительность жизни уменьшена: 30% умирают на 1-м году жизни, 50% не доживают до 5 лет и только 8% выживают более 40 лет. У 1/3 пациентов в 1-й год жизни развитие в пределах нормы, в последующем — лёгкие отклонения (замедление развития после 1-го года жизни, умеренные отклонения речевой и познавательной функций). Желудочно-кишечные осложнения и сердечная недостаточность при врождённых пороках сердца могут начинаться внезапно. Гипотиреоз проявляется, как правило, через 6 мес после рождения, типичный симптом — задержка роста.

Возрастные особенности. У 1/3 пациентов старше 35 лет наблюдают клинические проявления болезни *Альцгеймера.*

Профилактика • Пренатальное кариотипирование у женщин из группы риска • Низкое содержание АФП в сыворотке матери на 14–16-й неделе беременности (помогает выявить 1/3 случаев).

Синонимы • Трисомия 21 • Трисомия G

МКБ. **Q90** Синдром *Дауна*

MIM. **190685** Синдром *Дауна*

Примечание. Для обозначения заболевания ранее использовали термин *монголизм, монголоидная идиотия.*

Синдром *Дубовитца*

Синдром *Дубовитца* — наследственный комплекс врождённых пороков развития с характерным лицом (*223370, ρ). Синдром выделен Дубовицем в 1965 г., когда он описал 4 пациентов с комплексом пороков развития. 2 из 4 случаев были родными сибсами у родителей, состоявших в неродственном браке. К 2000 г. в литературе описано несколько десятков больных.

Клиническая картина

Внутриутробная задержка роста, малая длина тела, экзема, редкие волосы, пилонидальная ямка, микроцефалия, ранее закрытие швов черепа, маленькое лицо с высоким лбом, плоскими надбровьями, широкой спинкой носа, телекант, птоз, блефарофимоз, эпикант, подслизистая расщелина нёба, микрогнатия, задержка умственного развития. психомоторная расторможенность, гипоспадия, хриплый голос.

Лечение не разработано.

МКБ Q87.1 Синдромы врождённых аномалий, проявляющихся преимущественно карликовостью

Синдром *Клайнфелтера*

Синдром *Клайнфелтера* — хромосомная болезнь, дисомия по Х-хромосоме у мужчин. Начало проявлений — пубертатный возраст.

Частота 1:1 000 новорождённых мальчиков.

Генетические аспекты. У 80% мальчиков с синдромом *Клайнфелтера* кариотип 47,XXY, в 20% случаев мозаицизм.

Патоморфология. Дисгенезия семенных канальцев.

Клиническая картина • Малые размеры яичек • Азооспермия • Бесплодие • Повышенное содержание в моче гонадотропина • Непропорционально длинные ноги • Гинекомастия.

Лечение. Андрогены при запаздывании развития вторичных половых признаков и импотенции.

Синонимы • Дисгенезия семенных канальцев • Синдром XXY • Синдром *Клайнфелтера—Райфенштейна—Олбрайта*

МКБ. **Q98.0** Синдром *Клайнфельтера*, кариотип 47, XXY

Синдром *Корнелии де Ланге*

Синдром *Корнелии де Ланге* — редкое врождённое заболевание (*122470, 3q26.3, дефект гена *CDL*,?ℜ), проявляющееся сочетанием умственной отсталости с множественными физическими аномалиями (*лицо клоуна*, микроцефалия, брахицефалия, редукционные аномалии скелета, врождённый порок сердца и т.д.). При беременности плодом с синдромом *Корнелии де Ланге* в сыворотке матери и тканях

плаценты не обнаруживают плацентарного белка PAPPA (*176385, 9q33.1), что может иметь значение для пренатальной диагностики. Синоним: *амстердамский* синдром.

МКБ. Q87.1 Синдромы врождённых аномалий, проявляющихся преимущественно карликовостью

Синдром краснушный

Синдром *краснушный* — комплекс врождённых аномалий плода, вызванных внутриутробным инфицированием вирусом краснухи (РНК-содержащий вирус семейства *Togaviridae).*

Эпидемиология. Источник инфекции — больной человек или носитель. Больной заразен за 2–3 дня до появления первых симптомов и в течение 7 дней болезни. Больные врождённой краснухой опасны в течение года после рождения. Болеют люди всех возрастов, редко заболевание регистрируют у детей 1-го года жизни. Восприимчивость к инфекции высокая. Путь распространения приобрётенной краснухи — капельный, врождённой — трансплацентарный.

Клиническая картина

Заражение женщины в первые 16 нед беременности (особенно до 8–10 нед) может привести либо к внутриутробной смерти плода, либо к тяжёлым нарушениям эмбрио- и фетогенеза с формированием грубых аномалий развития (уродств). Наиболее типична триада *Грегга*: поражения глаз (катаракта, ретинопатия, микрофтальм, глаукома, хориоретинит), глухота, пороки развития сердечно-сосудистой системы (открытый артериальный проток, дефекты межпредсердной и межжелудочковой перегородок, гипоплазия лёгочных артерий). Возможны поражение ЦНС (микро- и макроцефалия), пороки развития костной системы.

- При инфицировании плода на более поздних сроках гестации (после 16 нед) риск появления врождённых уродств невелик и сводится к негрубым единичным дефектам развития или воспалительным процессам. Из них наибольшую опасность представляет менингоэнцефалит.

Синдром *Крузона*

Синдром *Крузона* (#123500, 10q25.1–q25.2, дефект гена каспазы *CASP7*, ℜ). Клинически: краниосиностоз, выступающие глаза, гипертелоризм, косоглазие, вздёрнутый кончик носа, короткая верхняя губа, гипоплазия верхней челюсти, прогнатия, выраженные пальцевые вдавления на своде черепа.

МКБ. Q75.1 Краниофациальный дизостоз

Синдром *Леша–Нихена*

Синдром *Леша–Нихена* (*308000, КФ 2.4.2.8, Xq26–q27.2, дефект гена *HPRT*, ℵ рецессивное) проявляется только у мальчиков повышенной экскрецией мочевой кислоты и уратов, хореоатетозом, умственной отсталостью, спастическими центральными парезами, приступами агрессивного поведения со склонностью к членовредительству вследствие абсолютной недостаточности гипоксантингуанин фосфорибозил трансферазы. При частичной недостаточности фермента — острый подагрический артрит, нефролитиаз.

МКБ. E79.1 Синдром *Леша–Нихена.*

Синдром *Линча*

Из множества семейных форм карцином группа *Линча* выделила два типа наследуемого (ℜ) неполипозного рака толстой и прямой кишок. Не менее 5% колоректальных карцином (особенно с ранним началом) приходится на эти два синдрома. Соответствующие гены расположены в хромосомах 2 (*MSH2*, 2p16–p15) и 18 (*CRCR1*; *CRC18*; *DCC*, 18q11–q12) • Тип I: рак толстой кишки, преимущественно правосторонний • Тип II: карцинома толстой кишки, а также рак эндометрия, яичника и поджелудочной железы (в сочетании с колоректальным раком или самостоятельно). Обнаружена корреляция с Аг группы крови *Кидд* (локус Jk), а также сходная локализация локусов *DCC* и Jk.

МКБ. C18 Злокачественное новообразование ободочной кишки

Синдром *Лоренса–Муна*

Синдром *Лоренса–Муна* (*245800, ρ) — наследственный пигментный ретинит с неврологической и эндокринной симптоматикой. Клинически: пигментная ретинопатия, гипогенитализм, гипогонадизм, умственная отсталость, спастическая параплегия. Дифференциальная диагностика: синдром *Барде–Бидла*.

МКБ. Q87.8 Другие уточнённые синдромы врождённых аномалий, не классифицированные в других рубриках

Синдром *Марфана*

Синдром *Марфана* — наследственное заболевание соединительной ткани с вовлечением скелетно-мышечной и сердечно-сосудистой систем и патологией глаз. Все доказанные случаи синдрома *Марфана* — следствие мутации гена фибриллина-1 (#154700, 15q15–q21.3, ген *FBN1* [*134797], ℜ). Выявлено множество различных мутаций, что объясняет значительную клиническую полиморфность заболевания. Свыше 15% случаев — следствие новых мутаций. Атипичные формы синдрома *Марфана* могут быть вызваны мутациями в других генах, например в гене белка, трансформирующего фактор роста β (602091, 14q24, ген *LTBP3*, ℜ). Частота — 1:10 000–20 000.

Патоморфология • Кистозный некроз средней оболочки аорты • Миксоматозная дегенерация клапанов сердца.

Клиническая картина

- Скелетно-мышечная система.
  - Высокий рост.
  - Астеническое телосложение (длина конечностей не пропорциональна длине туловища).
  - Арахнодактилия (длинные тонкие пальцы).
  - Деформация грудной клетки.
  - Высокое арковидное нёбо.
  - Кифосколиоз.
  - Слабость связочного аппарата.
- Сердечно-сосудистая система.
  - Дилатация корня аорты.
  - Аортальная регургитация.
  - Расслаивающая аневризма аорты.

- ♦ Пролапс митрального клапана.
- ♦ Регургитация крови при недостаточности митрального клапана.
- • Глаза.
- ♦ Иридоденез (дрожание хрусталика вследствие слабости *цинновой* связки).
- ♦ Подвывих хрусталика.
- ♦ Отслойка сетчатки.
- ♦ Близорукость высокой степени.
- • Другие симптомы (редко).
- ♦ Геморрагический синдром.
- ♦ Спонтанный пневмоторакс.

Дифференциальная диагностика • Гомоцистинурия (236200) — клиника болезни *Марфана*, умственная отсталость, в моче — гиперэкскреция гомоцистина и метионина • Контрактурная арахнодактилия • Синдром *Билса* (121050, ген фибриллина-2 *FBN2*, 5q23–q31, ℜ) — разновидность болезни *Марфана* с нарушением синтеза белка фибриллина-2 • Синдром *Элерса–Данло* (разные типы) • Расслоение стенки артерий с лентигинозом (600459) • Синдром врождённой гиперрастяжимой кожи с *марфаноподобным* фенотипом (*150240, 7q31.1–q31.3, ℜ) • Трисомия 8 имеет костные проявления, как при синдроме *Марфана*, но без глазных и сердечно-сосудистых признаков • *Марфаноидное* телосложение с микроцефалией и гломерулонефритом (248760, ρ). Клинически: умственная отсталость, микроцефалия, высокое нёбо, прогнатия, *марфаноидный* внешний вид, гломерулонефрит, почечная недостаточность, расширение IV желудочка.

Лабораторные исследования неспецифичны • Отмечают непостоянную гиперэкскрецию гликозаминогликанов и оксипролина с мочой • Рекомендовано исследование уровня гомоцистина в моче, чтобы исключить гомоцистинурию.

Специальные исследования • Исследование с применением щелевой лампы — слабость *цинновой* связки, склонность к подвывиху хрусталика • Обзорные рентгенограммы позвоночного столба в период роста — обнаружение и оценка выраженности сколиоза • Ежегодные скрининговые эхокардиограммы, начиная с пубертатного периода, — бессимптомная дилатация корня аорты и дегенерация клапанов.

Лечение

Тактика ведения. Наблюдение у участкового терапевта, кардиолога, офтальмолога и хирурга-ортопеда (при возможности генетическое консультирование). Физическую активность следует ограничить.

Хирургическое лечение. Реконструктивная сердечно-сосудистая операция.

Лекарственная терапия • Пропранолол (анаприлин) может отсрочить развитие или замедлить прогрессирование расслоения аорты. Дозу подбирают до достижения желаемой частоты сердечных сокращений (в покое 60 в минуту, при нагрузке не более 80 в минуту) • Эстрогены в сочетании с прогестероном для стимуляции пропорционального полового созревания у девушек (под наблюдением эндокринолога).

Наблюдение • Частые обследования (по крайней мере 2 раза в год) в период роста, особенное внимание слудет обращать на сердечно-сосудистую систему и позвоночник (сколиоз) • При поражении сердца или увеличении диаметра корня аорты более 50 мм необходимо рассмотреть возможность хирургического вмешательства • При наличии подвывиха хрусталика — хирургическая коррекция, но в связи с высоким риском развития глаукомы, операцию нужно предлагать только тем, кто не может обойтись корригирующими линзами.

Осложнения • Септический эндокардит • Расслаивающая аневризма аорты • Недостаточность аортального или митрального клапана • Дилатация сердца • Отслойка сетчатки.

Течение и прогноз. До широкого распространения хирургической коррекции сердечно-сосудистой патологии большинство пациентов с синдромом *Марфана* умирали до 35 лет. При адекватной коррекции продолжительность жизни большинства пациентов может быть нормальной.

Беременность. Беременных с синдромом *Марфана* нужно вести как пациенток высокого риска, лучше с участием кардиолога. Результат обычно благоприятный.

МКБ. **Q87.4** Синдром *Марфана*

MIM. Синдром *Марфана*: • классическая форма (**154700**) • атипичная форма (**602091**)

Синдром *Меккеля*

Синдром *Меккеля* — наследуемый комплекс дефектов развития (*249000, 17q21–q24, дефект гена *MKS*, р) с высокой летальностью в период новорождённости, характеризующийся деформациями костей черепа, полидактилией и синдактилией, катарактой, поликистозом почек, дисгенезией гонад, гипоплазией мочеточников и мочевого пузыря, пороками развития печени, селезёнки, надпочечников и лёгких. Частота: не менее 1:100 000, значительно выше среди татар и финнов — 1:9 000. Синонимы: синдром *Грубера*, синдром *Меккеля–Грубера*, дизэнцефалия спланхнокистозная.

МКБ. **Q61.9** Синдром *Меккеля–Грубера*

Синдром недержания пигмента

Синдром недержания пигмента (1 тип, 308300, Xp11.21; 2 тип, *308310, Xq28, ♀ доминантное) — наследственный дерматоз, характеризующийся появлением на боковых поверхностях тела вскоре после рождения пигментных пятен причудливой формы (как правило, исчезают к 20 годам жизни); сочетается с аномалиями развития зубов, волос, глаз и т.д. Синонимы: синдром *Блоха–Сульцбергера*, *Сименса–Блоха* пигментный дерматоз, *Блоха–Сульцбергера* меланобластоз, дерматоз пигментный, меланоз дермы дегенеративный, невус семейный хроматоформный.

Синдром *Нунан*

Синдром *Нунан* (*163950, 12q22–qter, ген *NS1*, ♀) — так называемый мужской вариант синдрома *Тёрнера* (мужской фенотип при синдроме *Тёрнера*). Клинически: врождённый порок сердца (особенно стеноз лёгочного ствола), дисморфия шеи, грудной клетки и век.

МКБ. **Q87.1** Синдромы врождённых аномалий, проявляющихся преимущественно карликовостью

Синдром *Патау*

Синдром *Патау* — *см.* трисомия 13.

Синдром *Прадера–Вилли/Ангельмана*

Синдром *Прадера–Вилли* (#176270, 15q11, дефекты генов *PWCR*, *PWS*, ЯЯ?). Частота — 1:15 000 новорождённых.

Клинические проявления

- Общие.
  - Отставание в психическом и физическом развитии.
  - Крипторхизм.
  - Гипопигментация кожных покровов.
  - Вязкий секрет слюнных желёз.
  - Лабильность температуры тела.
- Неврологические.
  - Мышечная гипотония (в том числе дыхательных мышц с последующей гипоксемией).
  - Гипорефлексия.
  - Нарушения сна.
  - Нарушения артикуляции.
  - Высокий порог болевой чувствительности.
- Офтальмологические.
  - Косоглазие.
  - Миопия.
- Скелетные.
  - Сколиоз.
  - Кифоз.
  - Остеопения.
- Эндокринологические.
  - Гипогонадизм вследствие сниженной гонадотропной функции гипофиза.
  - Аменорея.
  - Ожирение.
  - Полифагия.

Синдром *Ангельмана* (#105830, 15q11–q13, дефект гена *ANCR*).

Клинические проявления

- Общие.
  - Отставание в психическом и физическом развитии.
  - Микробрахицефалия.
  - Крупная нижняя челюсть.
  - Макростомия.
  - Гипопигментация кожных покровов.
- Неврологические.
  - Атаксия.
  - Мышечная гипотония.
  - Судороги.
  - Гиперрефлексия.
  - Пароксизмальный смех.

МКБ. Q87.1 Синдромы врождённых аномалий, проявляющихся преимущественно карликовостью

MIM • 176270 Синдром *Прадера–Вилли* • **105830** Синдром *Ангельмана*

Примечание. В 1994 г. в пределах гена *SNPRN* был выделен локус *Прадера–Вилли/Ангельмана* (*600161, 15q11–q13, дефект гена *D15S227E*).

Синдром *Робертса*

Синдром *Робертса* (*268300 р) — наследственный комплекс тяжёлых врождённых пороков развития костей конечностей с расщелиной губы и нёба. Описан Робертсом (Roberts) в 1919 г.

Клинически: выраженная задержка роста, отсутствие костей голени, гипоплазия длинных трубчатых костей, гипоплазия/аплазия локтевой, лучевой и малоберцовой костей, деформированные кисти, искривление большеберцовых костей, тетрафокомелия, срединная расщелина лица, агенезия верхней челюсти, гипоплазия крыльев носа, гемангиома лица, помутнение и васкуляризация роговицы, двустороняя расщелина губы и нёба, оксицефальная форма черепа, энцефалоцеле, расщепление позвонков, большой клитор/половой член, поликистозная дисплазия почек. Лабораторно: тромбоцитопения, увеличение гетерохроматиновых блоков при С-окрашивании хромосом, микроядра в интерфазных клетках.

Наследование р, возможно аллельное с синдромами фокомелии и TAR.

Синдром рото-лице-пальцевой

Синдром рото-лице-пальцевой — группа наследственных заболеваний, проявляющихся множественными врождёнными пороками развития (как правило, лица и пальцев). Различают несколько типов синдрома, например тип I (*311200, Хр22.3–р22.2, дефект гена *OFD1*, ж доминантное), тип VI (*277170 *Варади–Паппа*). Клинически: умственная отсталость, расщелина верхней челюсти, широкий корень носа, маленькие ноздри, гипоплазия хрящей носа, срединная расщелина верхней губы, добавочная гиперпластичная уздечка губы, *дольчатый* язык с гамартомами, асимметричная расщелина нёба, синдактилия, брахидактилия, полидактилия, дизартрия, неуклюжая походка, гнёздная алопеция, поликистоз почек, почечная недостаточность, агенезия мозолистого тела на КТ, неравномерная минерализация костей кистей и стоп.

МКБ. Q87 Другие уточнённые синдромы врождённых аномалий [пороков развития], затрагивающих несколько систем

Синдром сифилитический плода

Врождённый сифилис передаётся плоду больной матери через плаценту, главным образом в первые 3 года после заражения матери.

• Исходы беременности при сифилисе: поздние выкидыши, преждевременные роды, роды в срок. Часто регистрируют мертворождения. Дети рождаются с активными проявлениями сифилиса или со скрытым сифилисом.

• В зависимости от срока сифилитической инфекции различают периоды врождённого сифилиса: сифилис плода, ранний врождённый сифилис (в нём выделяют сифилис грудного возраста и сифилис раннего детского возраста), поздний врождённый сифилис (после 4 лет).

♦ Сифилис плода (поражение плода сифилисом происходит на 5-м месяце гестации) сопровождается изменениями внутренних органов, а несколько позднее и костной системы. Специфические поражения внутренних органов плода проявляются межклеточной инфильтрацией и разрастанием соединительной ткани. Распространённые и тяжёлые поражения внутренних органов плода часто приводят к поздним выкидышам и мертворождению.

- Ранний врождённый сифилис может впервые появиться как в грудном (до 12 мес), так и в раннем детском (1–4 года) возрасте.
  - Сифилис детей грудного возраста чаще всего проявляется в первые 3 мес жизни и отличается большим своеобразием. У детей, родившихся от нелеченых матерей с активными проявлениями вторичного сифилиса, врождённый сифилис — чрезвычайно тяжёлое заболевание с поражением почти всех внутренних органов, ЦНС и специфическими изменениями кожи и слизистых оболочек.
  - Раннее проявление сифилиса в этом периоде — сифилитическая пузырчатка. Высыпания локализуются преимущественно на коже ладоней и подошв, реже на других участках кожного покрова. Пузыри величиной с горошину и вишню сначала серозные, затем гнойные, иногда геморрагические, располагаются на инфильтрированном основании и окружены зоной специфического папулёзного инфильтрата синюшно-красного цвета.
  - Диффузная инфильтрация *Хохзингера* локализуется обычно на подошвах, ладонях, лице и волосистой части головы. Поражение чётко отграничено, с гладкой блестящей поверхностью синюшно-красного цвета; отличается плотноэластической консистенцией, приводящей к образованию трещин, которые в окружности рта имеют радиальные направления и оставляют пожизненно лучистые рубцы *Робинсона–Фурнье*.
  - Наблюдают также распространённые или ограниченные розеолёзные, папулёзные и пустулёзные высыпания во всех их разновидностях, подобные таковым при вторичном периоде сифилиса. Кожным высыпаниям часто предшествует повышение температуры тела.
  - Поражение слизистых оболочек чаще протекает в виде сифилитического насморка: специфический эрозивно-папулёзный гиперпластический передний ринит. Дыхание через нос резко затрудняется, что делает акт сосания невозможным. В результате изъязвления папулёзного инфильтрата носовой перегородки возможно её разрушение с деформацией носа.
  - Поражения костной системы: отсутствие активных движений в конечностях и болезненности пассивных движений, обусловленное образованием гумм в эпиметафизах длинных трубчатых костей с наклонностью к переломам (псевдопаралич *Парро*, болезнь *Вегнера*).
  - Специфические поражения внутренних органов часто начинаются внутриутробно, их диффузность обусловливает тяжёлое течение врождённого сифилиса и значительную летальность в первые недели и месяцы жизни ребёнка. Выявляют поражения печени в виде её увеличения и уплотнения. Редко отмечают желтуху с атрофическим циррозом печени. Часто наблюдают поражение селезёнки. Специфическое поражение лёгких в виде белой пневмонии регистрируют редко; часто возникает как осложнение пневмонии различной этиологии. Поражения почек (гломерулонефрит, нефрит, нефрозонефрит) отмечают у 14% больных. Сердечно-сосудистая система поражается рано, но редко (миокардит, эндокардит, перикардит).
  - Одно из наиболее частых поражений ЦНС — специфический менингит с судорогами, параличами и анизокорией. В спинномозговой жидкости отмечают повышенный цитоз, увеличение количества белка, положительные глобулиновые реакции. У некоторых детей на 2–3-м месяце жизни развивается водянка головного мозга. Среди органов чувств у детей грудного возраста поражаются глаза. Уже при рождении ребёнка можно выявить

изменения сетчатки и сосудистой оболочки (хориоретинит), поражения зрительного нерва.
- На коже часто наблюдают ограниченные крупнопапулёзные (обычно мокнущие) высыпания типа широких кондилом, на слизистых оболочках — эрозивные папулы; часто поражаются кости (сифилитические периоститы длинных трубчатых костей).

♦ Поздний врождённый сифилис проявляется в возрасте 5–17 лет и напоминает по клиническим проявлениям третичный период сифилиса. Признаки позднего врождённого сифилиса делят в зависимости от степени специфичности на абсолютные, или безусловные; относительные, или вероятные (наблюдают чаще при позднем врождённом сифилисе, но отмечают и при других болезнях); дистрофии (могут быть следствием как врождённого сифилиса, так и других заболеваний).
- К абсолютным признакам относят триаду *Гетчинсона*: *гетчинсоновские* зубы (бочкообразная или долотообразная форма резцов, гипоплазия жевательной поверхности с полулунной выемкой по свободному краю), паренхиматозный кератит (равномерное молочно-белое помутнение роговицы со светобоязнью, слезотечением и блефароспазмом), лабиринтная глухота (воспалительные явления и геморрагии во внутреннем ухе в сочетании с дистрофией слухового нерва).
- Относительные признаки оценивают в совокупности с другими проявлениями. К ним относят сифилитические хориоретиниты (характерна картина *соли и перца* на глазном дне), саблевидные голени (результат диффузного остеопериостита с реактивным остеосклерозом и искривлением костей голеней кпереди), рубцы *Робинсона–Фурнье* (в окружности рта после инфильтраций *Хохзингера*), сифилитические гониты, протекающие по типу хронических аллергических синовитов (отличаются отсутствием резких болевых ощущений, лихорадки и нарушений функций сустава), *ягодицеобразный* череп (резко выстоящие лобные бугры с расположенной между ними бороздой), деформации носа (седловидный, лорнетовидный и др.), дистрофии зубов (зуб *Муна* — недоразвитие жевательных бугорков первых моляров, *щучий зуб Фурнье* — изменение клыка с истончением его свободного конца).
- Дистрофии при врождённом сифилисе: признак *Авситидийского* (утолщение грудинного конца ключицы), *олимпийский лоб* (увеличение лобных и теменных бугров), высокое (*готическое*) нёбо, инфантильный (укороченный) мизинец *Дюбуа–Гиссара*, отсутствие мечевидного отростка грудины, широко расставленные верхние резцы и др. Лишь наличие нескольких дистрофий в сочетании с другими признаками сифилиса и данными анамнеза может в неясных случаях помочь поставить диагноз врождённого сифилиса.

Синдром тестикулярной феминизации

Синдром нечувствительности к андрогенам, или синдром тестикулярной феминизации, выявляют у пациенток с мужским кариотипом (46,XY), но женским фенотипом. Половые органы сформированы по женскому типу.

Этиология и патогенез • Синдром тестикулярной феминизации — тип мужского псевдогермафродитизма: наличие наружных женских половых органов, недораз-

вите репродуктивных органов, вторичных половых признаков и аменорея; образуются как андрогены, так и эстрогены, но рецепторы в значительной степени рефрактерны к андрогенам; у больных нет полового хроматина, они имеют нормальный мужской кариотип • Обычно у новорождённых мальчиков содержание тестостерона повышено в течение нескольких месяцев. Содержание тестостерона, превышающее нормальные показатели, при одновременном увеличении содержания лютеинизирующего гормона может указывать на резистентность к андрогенам либо на нарушение отрицательной обратной связи (ингибирование синтеза тестостерона). Это соотношение сохраняется и у взрослых.

Клиническая картина и диагностика

• При полной резистентности к андрогенам ребёнок с генотипом 46, XY (имеющий яички) внешне выглядит как девочка. Ключ к диагностике — обнаружение яичек в паховом канале. В подростковом возрасте таких детей считают девочками с первичной аменореей. Поскольку яички во внутриутробном периоде синтезировали *мюллеров* ингибирующий фактор, влагалище представляет собой неглубокий и слепо оканчивающийся карман. Если яички не были удалены до пубертата, из-за происходящего в них превращения тестостерона в эстроген развиваются нормальные молочные железы.

• При частичной устойчивости к андрогенам больной с кариотипом XY имеет гениталии переходного типа. Диагноз установить трудно. Поскольку патология наследуется по X-сцепленному рецессивному типу, мать ребёнка должна быть носителем генного дефекта, а половина её детей должны быть либо девочками (XY-генотип, также носители), либо больными мальчиками. Таким образом, в семейном анамнезе надо искать указания на бесплодие или крипторхизм.

МКБ. E34.5 Синдром андрогенной резистентности

Синдром удлинения интервала *Q—T*

Синдром удлинения интервала *Q—T* — ЭКГ-феномен, отражающий замедленную и асинхронную реполяризацию миокарда, предрасполагающую к возникновению угрожающих для жизни аритмий; потенциальный маркёр одной из причин внезапной младенческой смерти (риск выше в 40 раз). Частота — 1:200 000 новорождённых, в других возрастных группах значительно чаще; в связи с низкой выявляемостью истинная распространённость не известна; до 1% при врождённой глухоте.

Классификация

- Врождённый.
  - Генетические формы: синдромы *Джервела* и *Ланге—Нильсена*.
  - Спорадические формы.
- Приобретённый.
  - Воздействие лекарственных средств.
    - Антиаритмические лекарственные средства.
    - Препараты фенотиазинового ряда.
    - Трициклические антидепрессанты.
    - Карбонат лития.
  - Нарушения метаболизма.
  - Питание низкой энергетической ценности.
  - Заболевания центральной и вегетативной нервной системы.

- Заболевания сердечно-сосудистой системы (ишемическая болезнь сердца, миокардиты, кардиомиопатии, полная атриовентрикулярная блокада и др.).

Факторы риска

- Обмороки в анамнезе.
- Женский пол.
- Врождённая глухота.
- Эпизоды фибрилляции желудочков и тахикардии типа *пируэт*, ранние желудочковые экстрасистолы, удлинение интервала $Q-T$ более 460 мс, инверсия зубца T.
- Выраженная церебральная недостаточность.
- Патология антенатального периода у детей • При вторичных удлинениях интервала $Q-T$ после устранении причины прогноз благоприятный.

Клиническая картина • Приступы головокружения или внезапной потери сознания на фоне физической или психоэмоциональной нагрузки. Примечание. Приступу могут предшествовать резкая головная боль, онемение рук, потемнение в глазах, чувство тревоги • Возможны судороги клонико-тонического характера, непроизвольное мочеиспускание • Аускультация.

- Функциональный систолический шум, ослабевающий в положении стоя.
- Систолические щелчки вследствие пролапса митрального клапана (у 30% больных).

Диагностика

• ЭКГ.

- Синусовая брадикардия и брадиаритмия, частота сердечных сокращений 44–65 в минуту, интервал $Q-T$ превышает нормальное значение для данной частоты сердечных сокращений на 50 мс и более (периодически могут регистрироваться нормальные значения интервала $Q-T$).
  - Продолжительность $Q-T$ при обмороках 400–700 мс
  - У больных при бессинкопальной форме 380–560 мс.
- Зубец T двугорбый или зазубренный, возможна его инверсия.
- Возможны желудочковые аритмии на ЭКГ в покое в виде бигеминии и единичных желудочковых экстрасистол.
- Могут наблюдаться суправентрикулярные экстрасистолы с узким комплексом и атриовентрикулярная блокада I степени.

• Мониторинг по *Холтеру* позволяет выявить инверсию зубца T, нарушения ритма и проводимости, адаптивные возможности вегетативной нервной системы по показателю среднечасовой частоты сердечных сокращений.

• Велоэргометрия позволяет определить прогноз заболевания, оценить эффективность проводимой медикаментозной терапии, дифференцировать первичные и вторичные формы синдрома удлинения интервала $Q-T$.

• Эхокардиографическое исследование — увеличение полости левого желудочка, снижение сократительной способности миокарда.

• Неврологическое обследование — признаки негрубой резидуально-органической церебральной недостаточности, гипертензионно-гидроцефальный синдром.

• Запись ЭКГ у всех членов семьи больного.

• Консультация сурдолога.

Дифференциальная диагностика — эпилепсия.

Лечение. Показания к комплексному лечению — наличие обмороков, удлинение интервала $Q-T$ более 500 мс, выраженные нарушения ритма и проводимости при бессинкопальном течении • Ограничение физической нагрузки, профилактика

психоэмоционального напряжения • Адреноблокаторы (препарат выбора анаприлин) • Аминалон, глутаминовая кислота, липоевая кислота и др. • Пантогам, фенибут • При наличии на электроэнцефалограммах признаков снижения порога судорожной готовности — карбамазепин • Транквилизаторы • Хирургическое лечение показано при повторных приступах фибрилляции желудочков на фоне проводимой терапии — левосторонняя блокада звёздчатого ганглия с последующей ганглиэктомией, имплантация электрокардиостимулятора • При вторичном синдроме удлинения интервала *Q–T* лечение основного заболевания, отмена провоцирующих лекарственных препаратов • Профилактика внезапной младенческой смерти.

- Проведение скрининговой ЭКГ новорождённым в родильном доме.
- Проведение ЭКГ всем больным с приступами потери сознания в анамнезе, лицам из семей с случаями внезапной смерти младенца.

Течение и прогноз • Заболевание может протекать как с обмороками, так и без них • Риск внезапной смерти младенца при отсутствии лечения — 78%.

Осложнения. Внезапная смерть.

Сопутствующие заболевания. Врождённая глухота.

Примечание. Судя по всё ещё ограниченному опыту, необходимо проводить ЭКГ всем новорождённым.

Синдром *Холт–Орама*

Синдром *Холт–Орама* (*142900, 12q24.1, дефект гена *TBX5* [601620], ℜ) — врождённые аномалии сердца (например, дефекты межпредсердной или межжелудочковой перегородки) в сочетании с различными деформациями предплечья и кисти. Синоним: синдром рука-сердце.

Синдром цереброгепаторенальный

Цереброгепаторенальный синдром (синдром *Целлвегера*) относят к пероксисомным болезням накопления.

Генетические аспекты

• Синдром *Целлвегера*-1 (#214100, 7q21–q22, дефекты генов *PEX1*, *ZWS1*, 602136, ρ). Клинически: задержка физического и умственного развития, множественные врождённые дефекты развития (например, поликистоз почек и пороки сердца), отсутствие сосательного рефлекса, мышечная гипотония, судороги, гепатомегалия и желтуха, гипертелоризм, катаракта, пигментная ретинопатия. Лабораторно: в крови и тканях увеличено содержание длинноцепочечных жирных кислот, повышение общей железосвязывающей способности сыворотки крови и сывороточного железа, гиперпипеколическая ацидемия.

• Синдром *Целлвегера*-2 (*170995, 1p22–p21, дефекты генов *PXMP1*, *PMP70*, кодирующих пероксисомный мембранный белок 1 [70 кД], ρ). Клинически сходен с синдромом *Целлвегера*-1. Лабораторно: дефект пероксисомного мембранного белка 1 (70 кД).

• Синдром *Целлвегера*-3 (*170993, 8q21.1, дефекты генов *PXMP3*, *PAF1*, *PMP35*, ρ). Клинически: сходен с синдромом *Целлвегера*-1. Лабораторно: дефект пероксисомного фактора-1 (*PAF1*); накопление длинноцепочечных жирных кислот в сфингомиелинах сыворотки, отсутствие пероксисом в фибробластах кожи.

• Синдром *Целлвегера*, смешанный тип (*214110, ρ), сочетает признаки 1, 2 и 3 типов.

• Псевдоформа синдрома *Целлвегера* (*261510, р) обусловлена недостаточностью 3-оксиацил-КоА тиолазы пероксисом. Клинически и лабораторно: сходен с синдромом *Целлвегера*.

MIM • 170993 Синдром *Целлвегера*-3 • **170995** Синдром *Целлвегера*-2 • **214100** Синдром *Целлвегера*-1 • **214110** Синдром *Целлвегера*, смешанный тип • **261510** Псевдоформа синдрома *Целлвегера*

Синдром цефалосиндактилии *Грейга*

Синдром цефалосиндактилии *Грейга* (#175700, 7p13, гены *GLI3*, *PAPA*, ℜ) — мутация онкогена *GLI3* (165240). Клинически: полисиндактилия, расщепление I пальца кисти и стопы, специфическая форма черепа, высокий выступающий лоб, вывих бедра, ускорение костного возраста.

Синдром *Элерса–Данло*

Синдром *Элерса–Данло* — группа наследственных системных заболеваний соединительной ткани, вызванных дефектами коллагена (мутации генов коллагеновых полипептидов, недостаточность ферментов модификации коллагенов, например лизин гидроксилазы). Различают минимально 11 генетических разновидностей. Клинически: гиперэластичность и ранимость кожи, разболтанность суставов, травматизация сосудов кожи и крупных артерий. Синонимы: гиперэластическая кожа, эластическая кожа, десмогенез несовершенный, дерматорексис.

МКБ. Q79.6 Синдром *Элерса–Данло*

Синдром *Эллиса–ван Кревельда*

Синдром *Эллиса–ван Кревельда* (*225500, 4p16, дефект гена *EVC*, р) — наследственная хондродисплазия с умственной и физической отсталостью и множественными пороками развития. Синонимы: дисплазия хондроэктодермальная, мезоэктодермальная дисплазия.

МКБ. Q77.6 Синдром *Эллиса–ван Кревельда*

Склероз туберозный

Туберозный склероз — наследственное заболевание с широким клиническим спектром проявлений и мультиорганным вовлечением.

Факоматозы: туберозный склероз, нейрофиброматоз, болезнь *Стёрджа–Уэбера*, синдром *Линдау*, синдром атаксии-телеангиэктазии. Характерны различные типы патологических процессов кожи и образование опухолей в одной или более областях, включая кожу, головной мозг, сетчатку, сердце, лёгкие, печень, почки, кости.

Частота — около 1:30 000 для всех возрастов и 1:15 000 детей до 5 лет.

Генетические аспекты • Дефекты (ℜ) локусов: 9q34 (*191100, ген гамартина *TSC1*, 50% семейного туберозного склероза), 16p13.3 (191092, ген *TSC2*), 11q23 (ген *TSC4*) • Характерна высокая частота спонтанных мутаций • Выраженный поликистоз почек при туберозном склерозе обычно отражает вовлечение в протяжённую делецию гена *PKD1*, локус которого находится рядом с геном *TSC2*.

Патоморфология • Узелковые поражения, состоящие преимущественно из групп глиальных фибрилл неправильной формы, ганглиозных клеток и атипических клеток • Кальцификация субэпендимальных повреждений может происходить через несколько месяцев после рождения • Фациальные ангиофибромы, фибромы ногтей, ангиомиолипомы почек — достаточно специфичные поражения, развиваются через несколько месяцев после рождения.

Клиническая картина разнообразна • Депигментированные пятна на коже конечностей и туловища, лучше различимые в ультрафиолетовом свете • Участок *шагреневой* кожи в области поясницы • Подкожные узелки • Пятна цвета *кофе с молоком* • Подногтевые фибромы • Эпилептиформные судороги • Олигофрения • Вторичная гидроцефалия, вызванная глиоматозными разрастаниями мозга • Онкология: рабдомиома миокарда, множественные двусторонние почечные ангиомиолипомы, опухоль *Вильмса*, кардиальные и обонятельные гамартомы, эпендимомы, астроцитомы • Гамартомы сетчатки (*факомы*), гипопигментированные пятна радужки и сетчатки • Поликистоз почек • Артериальная гипертензия • Аневризма аорты • Гипоплазия зубной эмали.

Диагностика. Для установления клинического диагноза крайне важно периодическое повторное обследование относящихся к группе риска индивидов.

Диагностические процедуры • Наибольшую диагностическую значимость имеют биопсия и патоморфологическая картина • Гипопигментированные участки более чётко выявляются в ультрафиолетовых лучах (лампа *Вуда*).

Специальные исследования

• Рентгенологические.
  ♦ Внутричерепные кальцификаты при КТ.
• Субэпендимальные узелки при МРТ.
  ♦ Кисты костей, особенно фаланг.
• Изменения при электроэнцефалографии.
• Определение молекулярных маркёров.

Дифференциальная диагностика • Поликистоз почек • Травматические фиброматозные образования ногтей • Другие факоматозы.

Лекарственная терапия • Противосудорожные средства при эпилептиформных припадках • При показаниях профилактика антибиотиками.

Течение и прогноз. Продолжительность жизни по сравнению с общей популяцией снижена.

Синонимы • *Бурневилля* болезнь • Эпилойя • *Бурневилля—Прингла* болезнь

МКБ. Q85.1 Туберозный склероз

MIM • **191100** Склероз туберозный 1 • **191092** Склероз туберозный 2

Талассемии

Талассемия — гипохромная микроцитарная анемия с наследуемыми аномалиями генов глобинов. Талассемия распространена в средиземноморских странах, на Среднем Востоке и в Южной Азии.

Типы

• α-Талассемия вызвана дефектом синтеза α-цепи глобина. Преобладает в азиатских странах. Для окончательного диагноза необходимо провести детальный и углублённый анализ цепей гемоглобина. У новорождённых при электрофорезе крови из пуповины находят гемоглобин *Барта*. Содержание HbA_2 и HbF обычно не увеличено.

- *Делеции четырёх генов.* Неспособность продуцировать ни одной α-глобиновой цепи приводит к избытку γ-глобиновых цепей, образующих тетрамеры гемоглобина, называемого гемоглобином *Барта.* Гемоглобин *Барта* имеет сильное сродство к кислороду, что препятствует тканевому дыханию — развиваются тяжёлая анемия, сердечная недостаточность, гепато- и спленомегалия, генерализованный отёк, и наступает внутриутробная смерть в результате водянки плода.
- *Делеции трёх генов* (болезнь HbH, гемоглобинопатия H). Несмотря на наличие выраженной анемии и повышенного содержания гемоглобина *Барта*, образуется достаточное для развития плода количество α-глобина. В течение всей жизни у пациента сохраняется анемия, варьирующая от средней до тяжёлой. В постнатальном периоде преобладает HbH.
- *Делеции двух генов* (малая талассемия). Умеренная гипохромная микроцитарная анемия. Иногда малую талассемию ошибочно диагностируют как железодефицитную анемию.
- *Делеция одного гена* (состояние здорового носительства). Характерна нормальная картина периферической крови, включая нормальные концентрации гемоглобина, гематокрит и количество эритроцитов. Патологию выявляют при количественном измерении глобиновых цепей или при анализе генома. Носитель может перенести обострение болезни HbH или малой талассемии.

• β-Талассемия (более 90% всех талассемий) развивается в результате экспрессии аномальных генов β-глобиновой цепи. Так как в геноме два аллеля β-глобина, существует две различные формы β-талассемии.

- Гомозиготная β-талассемия (большая талассемия, анемия *Кули*) — тяжёлое заболевание, проявляющееся в детском возрасте и заканчивающееся летально к 20 годам; пациенты обычно трансфузиозависимы. Клинически проявляется задержкой роста, гепатоспленомегалией, незначительной желтухой, гиперплазией костного мозга и деформацией костей. Содержание HbA_2 снижено или повышено, HbF значительно повышен.
- Гетерозиготная β-талассемия (малая талассемия) — обычно умеренная анемия, больные не зависят от трансфузий. Малая талассемия распространена в Италии и Греции. В равнинных областях Азербайджана ею страдает 7—11% населения. Содержание HbA_2 повышено, HbF в норме или слегка повышен.

Генетические аспекты • α-Талассемии (*141800, 16p, дефекты генов *HBAC*, *HBA1*, *HBA2*, *HbHR*, ℜ) • β-Талассемии (*141900, 11p15.5, ℜ).

Патогенез • Избыток непарных глобиновых цепей индуцирует образование нерастворимых тетрамеров, абсорбирующихся на мембранах эритроцитов и повреждающих их. Эритроидные клетки становятся чувствительными к разрушению фагоцитами костного мозга (отсюда дефектный эритропоэз) либо печени и селезёнки (отсюда гемолитическая анемия) • Отмечают относительную недостаточность фолиевой кислоты.

Клиническая картина • Гипохромная анемия • Вторичный гемохроматоз вследствие необоснованного применения препаратов железа и частых гемотрансфузий • Гемолитическая желтуха, холелитиаз и спленомегалия • Поражение суставов.

- При большой талассемии — артрит голеностопных суставов, талалгия; возможно развитие вторичного подагрического артрита; асептические некрозы костей нехарактерны.
- При малой талассемии — короткие приступы синовита крупных суставов без лихорадки, внесуставных симптомов и без развития деформаций.

Диагностика • Основные диагностические критерии — микроцитоз, гипохромия, пойкилоцитоз (эллиптоцитоз) • В зависимости от преобладания гемолиза или дефектного эритропоэза наблюдают снижение или повышение числа ретикулоцитов • Снижения числа эритроцитов обычно не происходит (важный дифференциально-диагностический признак) • Малая β-талассемия — увеличение концентрации HbA_2 (5% по сравнению 2,5% в норме) • Большая β-талассемия — значительное увеличение фракции HbF.

Дифференциальная диагностика • Железодефицитная анемия • Гемолитические анемии.

Лечение • Повторные переливания отмытых или размороженных эритроцитов • Дефероксамин (десферал) 0,5—1 г/сут при регулярном применении, образуя комплексное соединение с избытком железа, замедляет развитие гемосидероза • Фолиевая кислота 0,1—0,2 мг/сут • Антибиотикотерапия при присоединении инфекции • Трансплантация костного мозга и спленэктомия по показаниям.

Осложнения • Инфекции • Трофические язвы конечностей • Патологические переломы • Гемосидероз печени и сердца • Апластический или мегалобластический криз.

Синоним. Мишеневидноклеточная гемолитическая анемия.

МКБ. **D56** Талассемия

MIM • **141800** α-Талассемии • **141900** β-Талассемии

Триптофанурия

Триптофанурия — врождённое нарушение метаболизма разной этиологии, дефекты всасывания α-аминокислот в почечных канальцах (снижается способность к конвертированию триптофана в кинуренин и далее в ниацин) и кишечнике (невсосавшийся триптофан разрушается кишечной флорой с образованием индольных соединений, способных окрашивать мочу в голубой цвет).

Варианты (все ρ) • Болезнь *Хартнапа* (*234500), содержание триптофана в крови не увеличено; эта аминоацидурия характеризуется пеллагроподобной фоточувствительной кожной сыпью и преходящей мозжечковой атаксией • Триптофанурия с карликовостью (*276100, ρ) клинически сходна с болезнью *Хартнапа*, но нарушения всасывания триптофана в кишечнике не происходит (т.е. нет повышения экскреции производных триптофана с мочой) • Гипертриптофанемия семейная (600627). Клинически: суставные боли, отставание в развитии, дефекты зрения, глазной гипертелоризм. Лабораторно: триптофанурия, гипертриптофанемия.

Патогенез. Среди аминокислот, обнаруживаемых в моче, преобладают производные триптофана, необходимого для синтеза эндогенного витамина PP, поэтому клиническая картина характеризуется признаками недостаточности витамина PP.

Клиническая картина • Пеллагроподобная фоточувствительная кожная сыпь • Эмоциональная лабильность, возможны энцефалопатия, преходящая мозжечковая атаксия • Экскреция с мочой производных триптофана, образовавшихся в кишечнике и придающих ей голубой цвет.

Лечение • Никотинамид или никотиновая кислота • Диета с высоким содержанием белка и низким содержанием триптофана.

МКБ • **E72.0** Нарушения транспорта аминокислот • **E70.8** Другие нарушения обмена ароматических аминокислот

MIM. Триптофанурия (**234500**, **276100**, **600627**)

Примечания • *Хартнап* — имя больного, родители которого были двоюродными братом и сестрой • Синдром *голубой пелёнки* сходен с болезнью *Хартнапа*, когда дополнительно нарушается всасывание α-аминокислот в почечных канальцах, что приводит к триптофанурии. Иногда сюда относят семейную гиперкальциемию с нефрокальцинозом и индиканурией.

Трисомия 13

Трисомия 13 — хромосомная болезнь, одна из форм анэуплоидий. Этиология: нерасхождение хромосом в одном из делений (чаще в первом) мейоза. Частота — 1:8000 живорождённых. Клинически: микроцефалия, долихоцефалия, микрофтальм, расщелина губы и нёба, постаксиальная полидактилия, маленькие низко посаженные уши, четырёхпальцевая складка на ладони, голопрозэнцефалия, аринэнцефалия, низкая масса тела плода при рождении, врождённые пороки сердца и почек, *стопа-качалка*, грыжи передней брюшной стенки, короткая грудина, сжатые в кулак кисти руки с перекрывающимися II и V пальцами. Пренатальная диагностика: УЗИ, пренатальная цитогенетика. Прогноз: большинство больных (до 90%) умирают вскоре после рождения или в первые месяцы жизни. Лечение неэффективно. Синоним: синдром *Петау* (*Патау*).

МКБ. Q91 Синдром *Эдвардса* и синдром *Патау*

Трисомия 18

Трисомия 18 — хромосомная анэуплоидия, характеризующаяся выраженной задержкой психомоторного развития, множественными пороками развития. Частота —0,14:1000 новорождённых. Синдром чаще наблюдают у девочек (3:1). Клиническая картина: множественные врождённые пороки развития (дефект межжелудочковой перегородки, открытый *боталлов* проток, паховые и пупочные грыжи, пороки развития почек, гидронефроз, подковообразная почка, гидроуретер, менингомиелоцеле, расщелина губы и/или нёба, трахеопищеводный свищ, дивертикул *Меккеля*), задержка психомоторного и физического развития, микроаномалии (крипторхизм, низко расположенные деформированные ушные раковины, выступающий затылок, высокое нёбо, микрогнатия, сгибательные деформации пальцев с типичным расположением указательного пальца и мизинца [перекрывающими расположенные медиально пальцы], короткий I палец стопы, микростомия, короткие глазные щели, короткая грудина, гипоплазия сосков, короткая шея, дополнительная кожная складка на шее. Метод исследования: кариотипирование. Пренатальная диагностика: УЗИ, пренатальная цитогенетика. Лечение неэффективно. Синоним: синдром *Эдвардса*.

МКБ. Q91 Синдром *Эдвардса* и синдром *Патау*

Фенилкетонурия

Фенилкетонурия — врождённое заболевание, вызванное нарушением перехода фенилаланина в тирозин и приводящее к задержке психического развития.

Частота. Выявлены значительные этнические и географические различия в частоте разных мутаций при наиболее распространённой классической фенилкетонурии. Частота классической фенилкетонурии — 1:4500 в Ирландии, 1:8000 среди белого населения США, 1:12 000 в Италии, 1:16 000 в Швейцарии до значительно-

го снижения у афроамериканцев (1:50 000), китайцев и японцев, евреев ашкенази. Необычно редко наблюдают фенилкетонурию в Финляндии (менее 1:100 000), к 1995 г. было выявлено 4 больных. В Татарстане частота классической формы фенилкетонурии 1:6000 новорождённых (вне зависимости от этнической принадлежности).

Патоморфология — изменения в структуре миелиновых волокон у нелеченых больных.

Клиническая картина

- Неврологические и психические расстройства.
  - Умственная отсталость.
  - Повышенная возбудимость в детстве.
  - Специфическая походка.
  - Специфическая осанка и поза при сидении.
  - Необычное положение конечностей.
  - Стереотипные движения.
  - Повышение сухожильных рефлексов.
  - Судороги.
  - Дефектное формирование миелина.
- Микроцефалия.
- Изменения кожи.
  - Гипопигментация.
  - Сухость.
  - Экзема.
  - Склеродермия.
- Волосы гипопигментированы.
- Рвота в периоде новорождённости.
- Светлые радужки, катаракта.
- Специфический *мышиный* запах тела.

Методы исследования

- Рентгенологические исследования: мозговые кальцификаты.
- Лабораторные исследования.
  - Дефицит гидроксилазы фенилаланина (фенилкетонурия 1 типа), дигидроптеридинредуктазы (фенилкетонурия 2 типа) или дигидробиоптерин синтетазы (фенилкетонурия 3 типа).
  - Гиперфенилаланинемия.
  - Фенилпировиноградная ацидемия.
  - Повышение в моче о-гидроксифенилуксусной, фенилпировиноградной и фенилуксусной кислот и фенилацетилглютамина.
- Специальные исследования.
  - Нормальная концентрация фенилаланина крови — 58±15 мкмоль/л у взрослых, 60±13 мкмоль/л у подростков и 62±18 мкмоль/л (указаны средние значения ± среднеквадратичное отклонение) у детей. У новорождённых верхний предел нормы 120 мкмоль/л (2 мг/100 мл).
  - При нелеченой классической фенилкетонурии содержание фенилаланина крови повышается до 2,4 ммоль/л.
- Молекулярная генетика: известно более 200 различных мутаций гена фенилаланингидроксилазы. Большинство из них сцеплено с определёнными гаплотипами полиморфизма длины рестрикционных фрагментов (RFLP) и числа танедемных повторов (VNTR). Главная мутация для славянских народов — R408W/HP 2/

VNTR 3. Примечание. Исследование, проведённое в Татарстане, показало существенное различие в частоте этой мутации среди больных фенилкетонурии русской (78%) и татарской (37%) национальностей. Интересно, что среди больных фенилкетонурией татарской национальности часто (40%) отмечают мутации, характерные для средиземноморских, в том числе тюркских, популяций (R261Q и др.), и не выявлено мутаций, характерных для восточных народов.

Лечение

Режим амбулаторный, госпитализация показана для коррекции диеты в случае нестабильной концентрации фенилаланина плазмы.

Диета с резким ограничением содержания фенилаланина вводится с момента подтверждения диагноза классической фенилкетонурии. Учитывая высокое содержание фенилаланина в белке, полностью исключают продукты животного происхождения (мясо, птица, рыба, молоко и продукты из них), а также грибы, содержание растительного белка тщательно нормируют в соответствии с массой тела и возрастом ребёнка. Дефицит пищевого белка и микроэлементов, возникающий вследствие длительного применения ограничительной диеты, компенсируют назначением специальных продуктов питания — смесей аминокислот или белковых гидролизатов с низким содержанием фенилаланина. В связи с высокой стоимостью этих препаратов лечение проводят за счёт государства под наблюдением врачей специализированного центра • При атипичных формах фенилкетонурии (2 и 3) даже строгое соблюдение диеты с низким содержанием фенилаланина не приводит к предупреждению тяжёлых неврологических нарушений. Назначение диеты, обогащённой тетрагидробиоптерином, также не приводит к клиническому улучшению у таких больных.

Лекарственная терапия

- Препараты выбора.
- Ноотропные препараты, например пирацетам.
- Иглорефлексотерапия.
- Для компенсации белковой и витаминной недостаточности при назначении ограничительной диеты используют белковые гидролизаты и аминокислотные смеси, обогащённые микроэлементами и витаминами: лофеналак, фенил-100, афенилак (для детей до года), фенилфри, тетрафен, фенил-400 (для детей после года). Их количество рассчитывают с учётом содержания естественного белка в рационе, массы тела и возраста ребёнка.
- При атипичных формах может быть эффективно введение дигидробиоптерина внутрь или внутривенно. В резистентных к лечению случаях отмечают некоторый эффект леводопы.

• Меры предосторожности. Триметоприм, блокируя синтез 7,8-дигидробиоптерина (предшественника тетрагидробиоптерина, кофактора фенилаланингидроксилазы), может ухудшить состояние больных при атипичной фенилкетонурии.

Генотерапия. Из 3 основных шагов, требуемых для генотерапии при фенилкетонурии, 2 выполнены: получена кДНК, обеспечивающая экспрессию гидроксилазы фенилаланина человека, разработана гидроксилазадефицитная животная модель. Однако векторы для эффективной передачи гена *in vivo* требуют дальнейшей разработки. Ретровирусные векторы достаточно эффективны *in vitro*, но имеют низкую эффективность передачи *in vivo*. Рекомбинантные аденовирусные векторы полностью успешны на короткое время, не сохраняются в организме больше нескольких недель из-за иммунного ответа.

Течение и прогноз. Своевременно начатое диетическое лечение позволяет избежать развития клинических проявлений классической фенилкетонурии. Необходимо проводить лечение до полового созревания, а по индивидуальным показаниям и дольше, так как женщина, больная фенилкетонурией, не может выносить здоровый плод. Показано проведение специального лечения, начатого перед зачатием и продолжающегося до момента родов с целью исключить поражение плода фенилаланином плазмы крови матери.

Беременность. Повышенное содержание фенилаланина в плазме крови матери приводит к разнообразным врождённым заболеваниям плода, спектр зависит от выраженности и продолжительности повышения • Врождённый порок сердца при высокой концентрации фенилаланина • Аномалии развития головного мозга, внутриутробная и послеродовая задержка роста, широкая переносица с вывернутыми ноздрями при средней концентрации фенилаланина в I триместре • Неврологические симптомы при среднем повышении концентрации фенилаланина в течение всей беременности • Женщинам с классической фенилкетонурией рекомендуют диету с низким содержанием фенилаланина, чтобы достичь концентрации фенилаланина плазмы <360 мкмоль/л ещё до зачатия и поддерживать эту концентрацию в течение всей беременности.

Информация для пациента. Многие продукты питания (напитки, кондитерские изделия, жевательная резинка и др.), изготовляемые по современным технологиям, имеют синтетические добавки (например, подсластитель аспартам), способные повышать концентрацию фенилаланина плазмы. Следует руководствоваться указаниями изготовителя о возможности применения таких продуктов, в сомнительных случаях избегать их использования.

МКБ • E70.0 Классическая *фенилкетонурия* • **E70.1** Другие виды гиперфенилаланинемии

MIM • *261600 (классическая *фенилкетонурия*) • ***261630** (атипичная *фенилкетонурия*) • ***261640** (*фенилкетонурия* 3 типа)

Хондродисплазия

Хондродисплазия — врождённая болезнь, характеризующаяся нарушением энхондрального остеогенеза; проявляется карликовостью, короткими конечностями при обычной длине туловища, деформацией нижних конечностей и позвоночника. В зависимости от клинической тяжести выделяют две формы (обе вызваны мутациями гена *FGFR3* — рецептор фактора роста фибробластов) — ахондроплазию и гипохондроплазию. Мутации этого гена приводят также к развитию танатофорной карликовости (летальные скелетные дисплазии) • Ахондроплазия (ℜ) — наиболее частая форма карликовости с короткими конечностями, большинство случаев (85%) — новые мутации. Клинически: врождённое укорочение конечностей с низким ростом (средний рост мужчин 131 см; женщин 124 см), ожирение, аномальная форма черепа (нависающий лоб, относительное увеличение мозгового черепа, гипоплазия средней трети лица с глубокой переносицей), косоглазие, частые средние отиты в детстве, кондуктивная тугоухость, дыхательная недостаточность вследствие обструкции верхних дыхательных путей, поясничный горб, выраженный поясничный лордоз, ограничение разгибания в локтевых и коленных суставах, широкая кисть типа трезубца, брахидактилия, варусное искривление ног, гидроцефалия, иногда умеренная гипотония в грудном возрасте и раннем детстве, часто сужение спинномозгового канала, особенно в поясничном, реже в грудном

или шейном отделах, радикулопатия, кубовидная форма тел позвонков, расширение метафизов с аномальным окостенением, широкие межпозвонковые диски, уплощение основания черепа, уменьшение большого затылочного отверстия • Гипохондроплазия (Я) напоминает ахондроплазию, отличается более мягкими клиническими и рентгенографическими признаками. Кости таза и черепа не поражены, неврологические осложнения, типичные при ахондроплазии, могут отсутствовать; нет искривления большеберцовых костей.

МКБ: **Q77.4** Ахондроплазия • **Q77.8** Другая остеохондродисплазия с дефектами роста трубчатых костей и позвоночного столба

MIM • Ахондроплазия **(100800)** • Гипохондроплазия **(146000)**

Хорея *Гентингтона*

Хорея *Гентингтона* — наследственное нейродегенеративное заболевание, характеризующееся постепенным началом обычно в возрасте 35—50 лет и сочетанием прогрессирующих хореических гиперкинезов и психических расстройств.

Частота — 1:10 000 населения.

Генетические аспекты. Увеличение числа повторов CAG-триплетов гена хантингтина (143100, 4p16—3, Я); белок экспрессируется в ядрах нейронов. Передача гена по отцовской линии приводит к более тяжёлой форме заболевания, раннему началу и быстрому прогрессированию.

Патогенез. Прогрессирующая гибель нервных клеток. Выраженное снижение содержания нейромедиаторов (γ-аминомасляная кислота, глутаматдекарбоксилазы, вещества Р, энкефалинов) в базальных ганглиях. Выраженное снижение активности дыхательной цепи митохондрий в хвостатом ядре.

Патоморфология. Макроскопически: атрофия хвостатого ядра и расширение желудочков. Микроскопически: глиоз и гибель нейронов, особенно в хвостатом ядре и скорлупе.

Клиническая картина

• Хореический гиперкинез — быстрые размашистые беспорядочные движения в сочетании с мышечной гипотонией. Начало постепенное. Часто наблюдают гримасничанье и дизартрию. Нарушения походки проявляются в так называемой *танцующей* походке.

• В типичных случаях возникновению хореического гиперкинеза предшествует продромальная стадия психических нарушений длительностью до 10 лет.

- Ангедония и асоциальное поведение — часто первые проявления заболевания.
- Изменения личности: апатия, раздражительность, социальное отчуждение.
- Шизофреноподобные расстройства.
- Расстройства настроения.
- Деменция (память часто сохранена вплоть до глубоких стадий заболевания).
- Обсессивно-компульсивные расстройства.

Лабораторные исследования • Уменьшение количества γ-аминомасляной кислоты • Уменьшение количества глутамат декарбоксилазы • Уменьшение количества холин-ацетил трансферазы • Метод магнитнорезонансной спектроскопии: повышенное содержание лактата в базальных ганглиях.

Специальные исследования • Генетический анализ • КТ/МРТ: атрофия хвостатого ядра и расширение боковых желудочков • Позитронно-эмиссионная томография: снижение утилизации глюкозы в хвостатом ядре.

Дифференциальная диагностика • Другие причины деменции (болезнь *Альцгеймера*, болезнь *Паркинсона*, сосудистая деменция, болезнь *Пика*, ВИЧ-инфекция, болезнь *Кройтцфельдта—Якоба*) • Другие виды дискинезий, включая лекарственные.

Лечение

Тактика ведения • Специфическое лечение отсутствует • Генетическое консультирование • Симптоматическое лечение • Больным важно как можно дольше сохранять физическую активность.

Лекарственная терапия

• Нейролептики (галоперидол по 1 мг 2 раза в сутки с увеличением дозы каждые 3—4 дня до достижения терапевтического эффекта [10—90 мг/сут]; хлорпромазин [аминазин], резерпин начиная с 0,1 мг/сут).

• При тревоге — бензодиазепиновые транквилизаторы (например, сибазон).

Меры предосторожности • Возможно развитие лекарственного паркинсонизма при лечении нейролептиками. При развитии экстрапирамидных расстройств назначают центральные холиноблокаторы • Препараты усиливают центральное действие алкоголя и других веществ, угнетающих ЦНС.

Течение и прогноз. Заболевание медленно и неуклонно прогрессирует, смерть наступает в среднем через 17 лет после возникновения первых симптомов.

Профилактика — генетическое консультирование.

Синонимы • Хорея дегенеративная • Хорея наследственная • Хорея прогрессирующая хроническая

МКБ. G10 Хорея *Хантингтона*

MIM. 143100 Хорея *Хантингтона*

Примечания • Многократно сообщалось о благоприятном влиянии на течение экспериментально вызванного у обезьян заболевания аллотрансплантатов незрелой ткани мозга (особенно полосатого тела)

Целиакия

Целиакия — заболевание, обусловленное повышенной чувствительностью к глютену, характеризуется атрофией слизистой оболочки верхних отделов тонкой кишки.

Частота. Распространённость заболевания в разных регионах составляет от 1:300 до 1:2000. Два пика заболеваемости — в 1 год и в 30—60 лет. У женщин диагностируют на 10—15 лет раньше (ранние проявления в виде аменореи и анемии беременных).

Этиология и патогенез окончательно не изучены • Аномальная чувствительность к глютену вызывает повреждение слизистой оболочки кишечника • Значение генетических факторов доказывают изменения тонкой кишки, выявляемые путём биопсии у 10—15% близких родственников • Описаны семейные случаи заболевания (212750, 6p, ген *GSE*, CD, ρ или полигенное) • У 60—90% больных выявляют лейкоцитарные Аг B8 (HLA-B8) и HLA-DW3 (в общей популяции эти Аг выявляют у 20—30% лиц) • Добавочный В-лимфоцитарный Аг выявляют у 70—80% больных (в общей популяции у 15%) • Общий с целиакией патогенез имеет другое глютенчувствительное заболевание — герпетиформный семейный дерматит. Оба заболевания связаны с одними и теми же лейкоцитарными Аг.

Патоморфология • Укорочение ворсинок тонкой кишки • Гиперплазия и углубление кишечных крипт • Инфильтрация плазматическими клетками и лимфоцитами собственного слоя слизистой оболочки.

Клиническая картина • Диарея — обильный пенистый зловонный стул (в 100% случаев) • Стеаторея • Вздутие живота (в сочетании с тонкими конечностями [вследствие атрофии мышц] — внешний вид паука) • Синдром мальабсорбции — железодефицитная анемия, отёки (вследствие гипопротеинемии), похудание при хорошем аппетите, боли в костях, парестезии, слабость, повышенная утомляемость • Бесплодие, рецидивирующий афтозный стоматит, герпетиформный дерматит как первичные проявления • У детей раннего возраста часто возникают боли в животе, тошнота, рвота • У детей отставание в физическом развитии.

Методы исследования

• Исследование периферической крови.

- Повышение содержания антиглютеновых IgA и IgG у 90% больных, снижение IgM у 33% больных.
- Снижение содержания C3 и C4 компонентов комплемента у пациентов при отсутствии лечения и повышение этих фракций при назначении безглютеновой диеты.
- Снижение содержания кальция, калия, натрия, железа, нейтральных жиров, холестерина, витамина A, витамина B_{12}, витамина C, фолиевой кислоты.
- Уменьшение содержания общего белка.
- Увеличение протромбинового времени.

• Исследование кала на жиры: нарушение всасывания жиров, остаточное количество жиров в кале более 7% (в норме не более 3–5%).

• Проба с нагрузкой глиадином — быстрое повышение содержания в крови глутамина после приёма внутрь глиадина в дозе 350 мг/кг.

• Эндоскопическое исследование с биопсией. Диагноз считают достоверным только после троекратной биопсии.

- Первая биопсия (в разгар заболевания) — укорочение ворсинок, углубление и расширение крипт, появление кубического эпителия, инфильтрация воспалительными клетками собственного слоя слизистой оболочки.
- Вторая биопсия (на фоне исключающей глютен диеты в течение 6 мес) — восстановление нормальной структуры эпителия.
- Третья биопсия (после назначении глютена 10 г/сут в течение 6 нед) — повторное возникновение изменений слизистой оболочки.

Дифференциальная диагностика • Синдром короткой кишки • Недостаточность поджелудочной железы • Болезнь *Крона* • Болезнь *Уиппла* • Спру тропическая • Лимфома кишечника • ВИЧ-инфекция и СПИД • Острый гастроэнтерит • Гиардиоз • Эозинофильный гастроэнтерит.

Лечение

Тактика ведения

• Диета № 4а.

- Исключить употребление глютена (содержится в пшенице, ржи, ячмене, овсе), иногда лактозы (возможно развитие вторичной лактазной недостаточности)
- Можно употреблять продукты животного происхождения, а также кукурузную, соевую и рисовую муку, картофель, овощи, фрукты, ягоды.

• При тяжёлом течении применяют корригирующие препараты.

- Кальция глюконат 5–10 г/сут.
- Витамин D (эргокальциферол) по 0,01–1 мг/сут (до 2,5 мг/сут при выраженной мальабсорбции).
- Железа закисного сульфат 300 мг/сут.
- Фолиевая кислота 5–10 мг/сут.

- Мультивитаминные препараты.
- При изменении протромбинового времени — витамин К 10 мг/сут внутримышечно.

• Инфузионная терапия — белковые препараты, жировые эмульсии, 10—20% раствор глюкозы, коррекция водно-электролитного баланса и кислотно-основного состояния.

• При крайне тяжёлом состоянии пациентов (чаще детей) переход на парентеральное питание.

• При рефрактерной целиакии — глюкокортикоиды, например преднизолон 10—20 мг 2 раза в сутки внутрь.

Наблюдение. Повторная эндоскопия через 6 мес после назначения безглютеновой диеты и через 6 нед дозированного применения глютена.

Осложнения • Злокачественные опухоли развиваются у 10—15% больных (50% этих опухолей составляет лимфома тонкой кишки, часто развивается карцинома пищевода) • Рефрактерная целиакия, устойчивая к безглютеновой диете • Коллагеновая целиакия — образование толстого слоя коллагена в собственном слое слизистой оболочки • Хронический язвенный энтерит (образование множественных язв, кишечные кровотечения, стриктуры, перфорации, обструкции, перитонит) — смертность достигает 7% • Вторичный остеопороз вследствие снижения всасывания витамина D и кальция • Эксикоз и электролитный дисбаланс.

Течение и прогноз благоприятные при своевременной диагностике и строгом соблюдении диеты. Улучшение наступает в течение нескольких дней после исключения из пищи глютена. Все симптомы обычно проходят через 4—6 нед. Основная причина смерти — развитие лимфоретикулярной патологии (особенно лимфомы кишечника). До сих пор не найдено чёткой корреляции между частотой возникновения злокачественных опухолей ЖКТ и соблюдением диеты.

Сопутствующая патология • Вторичная недостаточность лактазы • Герпетиформный дерматит.

Возрастные особенности • Дети: симптомы целиакии возникают в грудном возрасте при введении в рацион ребёнка продуктов, содержащих глютен • Пожилые: целиакия часто возникает повторно • В юношеском возрасте возможно исчезновение повышенной чувствительности к глютену.

Профилактика. Необходимо избегать употребления в пищу продуктов, содержащих глютен.

Синонимы • Спру нетропическая • Глютеновая энтеропатия • Спру европейская • Целиакия взрослых • Стеаторея идиопатическая • Болезнь глютеновой недостаточности • Целиакия глютенчувствительная.

МКБ. К90.0 Целиакия

MIM. 212750 Целиакия

Эпидермолиз буллёзный врождённый

Эпидермолиз буллёзный врождённый — группа заболеваний, вызванных мутациями в генах коллагена разных типов или ламинина, с образованием на коже пузырей. Имеется множество типов, различающихся по характеру наследования и клинической картине. Например, при простом эпидермолизе *Кёбнера* или *Даулинг—Меара* (#131900, ген кератина 5 *KRT5* [148040, 12q11—q13] или 14 *KRT14* [148066, 17q12—q21], ℜ) наблюдают герпетиформные серозные и геморрагические пузыри, особенно на ладонях, подошвах, вокруг рта, на туловище и шее, иногда

с формированием рубцов, мелкоточечный гиперкератоз ладоней и подошв, отслойку ногтевых пластинок с нормальной их регенерацией. Лабораторно: внутрикожные пузыри вследствие цитолиза базальных клеток, нарушение структуры десмосом.

МКБ • **Q81** Буллёзный эпидермолиз • **Q81.0** Эпидермолиз буллёзный простой • **Q81.1** Эпидермолиз буллёзный летальный. Синдром *Херлица* • **Q81.2** Эпидермолиз буллёзный дистрофический • **Q81.8** Другой буллёзный эпидермолиз • **Q81.9** Буллёзный эпидермолиз неуточнённый

MIM. Эпидермолиз буллёзный: • дистрофический доминантный (131750) • дистрофический рецессивный (226600) • претибиальный (131850) • суставной обратный (226450) • простой рецессивный (601001) • простой *Кёбнера* (#131900) • простой *Даулинг–Меара* (#131760) • генерализованный атрофический доброкачественный (226650) • *Херлитца* (226700, 600805) • тип *Огна* (131950)

Литература

ОСНОВНАЯ ЛИТЕРАТУРА

Горбунова В.Н. Молекулярные основы медицинской генетики. — СПб.: Интермедика, 1999.

Учебное пособие для студентов мед. вузов. В книге изложены современные представления о структурной организации и функционировании генома человека. Представлена классификация генных мутаций, вызывающих наследственные заболевания, описаны методы молекулярной диагностики, используемые в клинической практике.

Горбунова В.Н., Баранов В.С. Введение в молекулярную диагностику и генотерапию наследственных заболеваний. — СПб.: Спец. лит. — 1997.

В книге изложены современные представления о структуре генома человека, методах его изучения, исследования генов, мутации которых приводят к тяжелой наследственной патологии: рассмотрены методы детекции мутаций, особенности молекулярной диагностики, состояние и перспективы генотерапии различных наследственных заболеваний. Рассчитана на медиков, биологов, специалистов смежных профессий, может служить справочным руководством для студентов мединститутов и биофаков, врачей курсов повышения квалификации, сотрудников медико-генетических центров.

Денисов И.Н., Улумбеков Э.Г. (ред.). 2000 болезней от А до Я. — М.: ГЭОТАР-МЕДИЦИНА, 1998.

Отечественный клинический справочник-путеводитель практикующего врача, содержащий информацию о 4000 нозологических единиц. Приложения содержат справочник терминов, картированные фенотипы наследственных болезней.

Джеймсон Дж.Л. (ред.). Основы молекулярной медицины: Пер. с англ. — М.: Мир (в печати).

Подробное современное руководство по наследственной патологии всех органов и систем (клиника, этиология, патогенез, лечение). Вопросы этиологии и патогенеза рассмотрены с позиций молекулярной медицины (ген — первичный продукт — нарушенный обмен).

Козлова С.И., Демикова Н.С., Семанова Е, Блинникова О.Е. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование: Справочник. — 2-е изд. М.: Практика, 1996.

Атлас-справочник. В книге описано около 500 наиболее распространенных наследственных синдромов. Приводятся минимальные диагностические признаки, клиническая характеристика, популяционная частота, тип наследования, дифференциальная диагностика, сведения о локализации генов. Описана методика медико-генетического консультирования. Для генетиков, акушеров, педиатров, невропатологов и врачей других специальностей.

Тератология человека / Под ред. Г.И. Лазюка. — М.: Медицина, 1991.

Руководство для врачей. В систематизированном виде изложены вопросы этиологии, патогенеза, клиники и морфологии врожденных пороков развития у человека.

Пузырев В.П., Степанов В.А. Патологическая анатомия генома человека. — Новосибирск: Наука, 1997.

В книге изложены основные сведения о геноме человека, новые подходы к изучению генов человека. Подробно описаны различные методы ДНК-диагностики моногенных, хромосомных и сложно наследующихся заболеваний человека, подходы к генотерапии.

Сингер М., Берг П. Гены и геномы: В 2 т.: Пер. с англ. — М:. Мир, 1998.

Университетское руководство по молекулярной биологии. В книге с общебиологических позиций изложены вопросы строения и функционирования генов и геномов. Книга отличается глубиной теоретических обобщений и наглядной формой подачи материала.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА

Захаров А.Ф., Бенюш В.А., Кулешов Н.П., Барановская Л.И. Хромосомы человека: Атлас. — М.: Медицина, 1982.

Корочкин Л.И. Введение в генетику развития. — М.: Наука, 1999.

Фогель Ф., Мотульски А. Генетика человека: В 3 т. — М.: Мир, 1990.

McKusick V.A. Mendelian inheritance in man. — 12-th ed.: Vol. 1, 2, 3. — Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1998.

ИНТЕРНЕТ

http://www.geneclinics.org — обзоры по наследственным заболеваниям

http://www.nchpeg.org — национальное объединение обучения медицинских работников генетике

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/ — каталог генов и наследственных болезней человека (от *англ.* OMIM — Online Mendelian Inheritance in Man)

ОТСЫЛКИ

Наряду с оригинальными фотографиями, рисунками, схемами в учебнике использованы иллюстрации из опубликованных книг и журналов. Чтобы не загромождать подписи к каждому рисунку ссылками на источник, из которого он заимствован, приводим список этих книг и журналов **с благодарностью авторам и издательствам.**

Бочков Н.П. Генетика человека: наследственность и патология. — М.: Медицина, 1978.

Канаев И.И. Избранные труды по истории науки: Сб. ст. — СПб.: Алетейя, 2000.

Полынин В. Пророк в своем отечестве. — М.: Сов. Россия, 1969.

Томпсон Г.Р. Руководство по гиперлипидемии: Пер с англ. Merck Sharp and Dohme Chibret, 1989.

Alcamo I.E. DNA Technology. — Lond.: Harcourt Academic Press, 2001.

Colin L., Berry (ed.) Paediatric Pathology. — N.Y.: Springer, 1995.

Control of Hereditary Diseases. Report of a WHO Scientific Group. — Geneva: WHO, 1996.

Fraser Roberts J.A., Pembrey M.E. An Introduction to Medical Genetics. — Oxford: Oxford University Press, 1978.

Garcia-Minaur S, Botella M.P. Further case of aminopterin syndrome sine aminopterin in a Spanish child // Am. J. Med. Genet. — 2000. — Vol. 95. — P. 320–324.

Gelehrter T.D., Collins F.S. David Ginsburg Principles of Medical Genetics. — Baltimore: Williams and Wilkins, 1998.

Kozma C. Valproic acid embryopathy: report of two siblings with further expansion of the phenotypic abnormalities and a review of the literature // Am. J. Med. Genet. — 2001. — Vol. 98. — P. 168–175.

Kunze J., Nippert I. Genetics and Malformations in Art. — Berlin: Grosse Verlag, 1986.

Lyons K. Jones Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation. — Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1988.

McKusick V.A. Heritable Disorders of Connective Tissue. — 4th ed. — St Louis: The C.V. Mosby Company, 1972.

McKusick V.A. The Genetics of Hand Malformations. — N.Y.: Alan R. Liss, 1978.

Mehes K., Stalder G. Informative Morphogenetic Variants in the New-Born Infant. — Budapest: Akademiai Kiado, 1988.

Mueller R.F., Ian D. Young Emery's Elements of Medical Genetics. — N.Y.: Churchill Livingstone, 1997.

Riccardi V.M. Neurofibromatosis. Phenotype, Natural History, and Pathogenesis. — Baltimore: The John Hopkins University Press, 1992.

Riccardi V.M. The Genetic Approach to Human Disease. — Oxford: Oxford University Press, 1977.

Simon C. Padiatrie. — Stuttgart: Schattauer, 1995.

Witkowski R., Prokop O., Ullrich E. Worterbuch fur die genetische Familienberatung. — Berlin: Akademie-Verlag, 1991.

Ответы на контрольно-обучающие вопросы

К главе 1

1 — в; **2** — в; **3** — а, б, в; **4** — в; **5** — а, в; **6** — а; **7** — б, г; **8** — б; **9** — б, в; **10** — в.

К главе 2

1 — в; **2** — б, в; **3** — а, б; **4** — б; **5** — а; **6** — б, г; **7** — б, в, д; **8** — в; **9** — а, б, в; **10** — б, в, д; **11** — а, г; **12** — а, б, г, д; **13** — а, б, г; **14** — в.

К главе 3

1 — г; **2** — в; **3** — в, г; **4** — в; **5** — а, в, г, е; **6** — в; **7** — б, в, г; **8** — а, в; **9** — б; **10** — б, в; **11** — б; **12** — б, в; **13** — а, б; **14** — а, б; **15** — а, б, г; **16** — в; **17** — а, б, г; **18** — б; **19** — а, б, д, ж, з.

К главе 4

1 — б; **2** — б; **3** — б, г; **4** — г; **5** — а, б; **6** — б, в; **7** — в; **8** — в; **9** — б, в; **10** — а, б, г; **11** — б; **12** — г; **13** — б, в; **14** — б; **15** — а, б, в, г; **16** — в; **17** — б; **18** — а, б, в; **19** — г; **20** — а, б, в; **21** — г; **22** — а, б, д; **23** — а, б, г; **24** — а, б; **25** — а, г; **26** — б; **27** — в; **28** — б; **29** — б; **30** — в; **31** — а, б, в; **32**: 1 — а, 2 — а, 3 — а, 4 — б, 5 — в, 6 — г; **33**: 1 — г, 2 — б, 3 — в, 4 — д, 5 — а, 6 — е.

К главе 5

1 — в, д; **2** — б, в; **3** — а, г; **4** — а, в; **5** — в; **6** — д; **7** — а, в, г; **8** — в; **9** — б, г; **10** — д, е; **11** — в; **12** — а, б; **13** — б; **14** — в; **15** — а; **16** — а, б; **17** — б, в, г; **18** — г; **19** — в; **20** — г; **21** — а, б, в; **22** — в, д; **23** — а; **24** — а, б, д; **25** — б; **26** — б, в; **27** — в; **28** — а, б, д; **29**: 1 — в, 2 — б, 3 — а.

К главе 6

1 — б, в, г; **2** — а, б, г, д; **3** — а; **4** — а; **5** — а, б, г; **6** — б, в, г; **7** — а, б, г; **8** — г; **9** — а, в; **10** — а, в, г; **11** — а, в, г; **12** — а, б, в; **13** — а, б; **14** — б, в; **15** — в, г; **16** — б; **17** — б, в, г; **18** — а, г; **19** — а, в, г; **20** — а, в; **21** — б, г; **22** — б, в; **23** — а, в, г; **24**: 1 — а; 2 — б; 3 — а, б; 4 — б.

К главе 7

1 — д; **2** — а, б, г; **3**: 1 — г, 2 — д, 3 — е, 4 — б, 5 — в, 6 — а; **4** — а, в, г, д; **5** — а, в, г, д.

К главе 8

1 — б, в, г; **2** — в; **3** — а, в, г; **4** — а, в, г; **5** — в; **6** — б; **7** — в, г; **8** — б; **9** — а, в; **10** — б; **11** — в; **12** — б; **13** — б, в; **14** — г. д; **15** — а; **16** — а, г; **17** — а, б, г; **18** — б; **19** — в; **20** — в; **21** — б; **22** — а, в, г; **23** — а, д; **24** — б; **25** — в; **26** — б, в; **27** — б; **28** — в, г; **29** — б, в; **30** — а; **31** — б, в; **32** — б, в; **33** — а, в, д, е; **34** — а, г; **35** — а, б, г, д; **36** — а, в, г, д.

К главе 9

1 — а, б; **2** — б, г; **3** — в; **4** — а, б, д; **5** — б; **6** — а; **7**: 1 — г, 2 — д, 3 — д, 4 — в, 5 — д, 6 — б, 7 — а.

К главе 10

1 — а, в; **2** — а, в; **3** — в; **4** — а, в; **5** — б; **6** — б, в; **7** — в; **8** — а, г; **9** — б, в, г; **10** — б; **11** — а, в; **12** — а, в; **13** — а, г; **14** — г; **15** — а, б, г; **16** — а, б, г; **17** — а; **18** — б, г; **19** — в; **20** — а, б, д; **21** — б, в; **22** — в; **23** — в; **24** — а, б, в, д; **25**: 1 — г, 2 — б, 3 — д, 4 — а, 5 — в; **26**: 1 — г, 2 — а, в, д, 3 — а, в, д, 4 — б, г, 5 — в.

Содержание

Предисловие 3

Список сокращений 5

Глава 1. ВЕДЕНИЕ В КЛИНИЧЕСКУЮ ГЕНЕТИКУ 7

ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ 7

Генетика человека 7

Медицинская генетика 8

Клиническая генетика 8

КРАТКАЯ ИСТОРИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ГЕНЕТИКИ 9

Доменделевский период 9

Открытие законов Менделя 10

Евгеника 10

20-е годы XX века 11

30–40-е годы XX века 12

50-е годы – конец XX века 12

АКСИОМЫ МЕДИЦИНСКОЙ ГЕНЕТИКИ 14

ЗНАЧЕНИЕ ГЕНЕТИКИ ДЛЯ МЕДИЦИНЫ 15

ГЕНОМИКА И КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА 17

Характеристика генома человека 20

ДНК-уровень 20

Генный уровень 23

Генетические карты 27

Геномика патогенных бактерий и вирусов 28

Заключение 30

Ключевые слова и понятия 31

Контрольно-обучающие вопросы 31

Глава 2. НАСЛЕДСТВЕННОСТЬ И ПАТОЛОГИЯ 33

ИЗМЕНЧИВОСТЬ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ПРИЗНАКОВ КАК ОСНОВА ПАТОЛОГИИ 33

РОЛЬ НАСЛЕДСТВЕННОСТИ И СРЕДЫ В РАЗВИТИИ ПАТОЛОГИИ 37

Мутации как этиопогический фактор 40

Наследственность и патогенез 41

Наследственность и клиническая картина болезни 42

Наследственность и исходы заболеваний 43

КЛАССИФИКАЦИЯ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПАТОЛОГИИ 45

Генетическая классификация наследственных болезней 45

Генные и хромосомные болезни ... 46
Болезни с наследственной предрасположенностью ... 46
Генетические болезни соматических клеток ... 46
Болезни, возникающие при несовместимости матери и плода по антигенам ... 46
Клиническая классификация наследственных болезней ... 47
ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ГОМЕОСТАЗА ... 48
Ключевые слова и понятия ... 50
Контрольно-обучающие вопросы ... 51

Глава 3. СЕМИОТИКА И КЛИНИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ... 53
ОБЩИЕ ЗАМЕЧАНИЯ ... 53
ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПАТОЛОГИИ ... 54
Семейный характер заболевания ... 54
Хроническое, прогредиентное, рецидивирующее течение ... 54
Специфические симптомы наспедственных болезней ... 55
Множественные патологические изменения органов и систем ... 57
Врождённый характер заболевания ... 58
«Резистентность» к наиболее распространённым методам терапии ... 58
ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ ... 59
ОСОБЕННОСТИ ОСМОТРА И ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ И ИХ РОДСТВЕННИКОВ ... 61
Врождённые пороки развития ... 61
Семейства эмбриональных генов ... 62
Мутации ... 63
Классификация врождённых пороков ... 64
Антропометрия ... 66
Признаки дизморфогенеза в диагностике наследственной и врождённой патологии ... 68
Перечень признаков дизморфогенеза ... 68
Течение беременности ... 83
КЛИНИКО-ГЕНЕАЛОГИЧЕСКИЙ МЕТОД ... 84
Составление родословной ... 85
Генеалогический анализ ... 89
Болезни с аутосомно-доминантным типом наследования ... 90
Болезни с аутосомно-рецессивным типом наследования ... 91
Болезни с Х-сцепленным доминантным типом наследования ... 92
Болезни с Х-сцепленным рецессивным типом наследования ... 93
Y-сцепленный тип наследования ... 94
Митохондриальная наследственность ... 95

СИНДРОМОЛОГИЧЕСКИЙ ПОДХОД К ДИАГНОСТИКЕ НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ ... 96
ПАРАКЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ ГЕНЕТИКЕ ... 97
КОМПЬЮТЕРНЫЕ ПРОГРАММЫ ДИАГНОСТИКИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ ... 98
Ключевые слова и понятия ... 102
Контрольно-обучающие вопросы ... 102

Глава 4. ГЕННЫЕ БОЛЕЗНИ ... 105
ЭТИОЛОГИЯ ... 105
КЛАССИФИКАЦИЯ ... 109
ОБЩИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ ПАТОГЕНЕЗА ... 110
Патогенез болезни на молекулярном уровне ... 110
Клеточный уровень патогенеза генных болезней ... 113
Органный уровень патогенеза ... 115
Организменный уровень ... 116
ГЛАВНЫЕ ЧЕРТЫ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ ... 116
Особенности клинической картины ... 116
Клинический полиморфизм и его причины ... 119
Генетическая гетерогенность ... 122
КЛИНИКА И ГЕНЕТИКА НЕКОТОРЫХ ГЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ ... 124
Нейрофиброматоз (болезнь Реклингхаузена) ... 124
Миотоническая дистрофия ... 127
Семейная гиперхолестеринемия ... 129
Синдром Марфана ... 131
Синдром Элерса–Данло ... 133
Фенилкетонурия ... 137
Муковисцидоз ... 138
Адреногенитальный синдром ... 141
Миодистрофия Дюшенна–Беккера ... 143
Синдром умственной отсталости с ломкой Х-хромосомой ... 146
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ... 148
Ключевые слова и понятия ... 154
Контрольно-обучающие вопросы ... 155

Глава 5. ХРОМОСОМНЫЕ БОЛЕЗНИ ... 159
ОБЩИЕ ВОПРОСЫ ... 159
ЭТИОЛОГИЯ И КЛАССИФИКАЦИЯ ... 160
ЭФФЕКТЫ ХРОМОСОМНЫХ АНОМАЛИЙ В ОНТОГЕНЕЗЕ ... 163

ПАТОГЕНЕЗ 165
КЛИНИКО-ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ НАИБОЛЕЕ РАСПРОСТРАНЕННЫХ ХРОМОСОМНЫХ БОЛЕЗНЕЙ 168
Синдром Дауна 168
Пример развёрнутой клинической характеристики синдрома Дауна 172
Период новорождённости 172
Грудной возраст 173
Детство 174
Пубертатный период 176
Синдром Патау — трисомия 13 177
Синдром Эдвардса — трисомия 18 180
Трисомия 8 182
Полисомии по половым хромосомам 185
Синдром трипло-X (47,XXX) 185
Синдром Клайнфелтера 185
Синдром дисомии по Y-хромосоме 186
Синдром Шерешевского–Тёрнера 187
Синдромы частичных анеуплоидий 188
Микроцитогенетические синдромы 193
ФАКТОРЫ ПОВЫШЕННОГО РИСКА РОЖДЕНИЯ ДЕТЕЙ С ХРОМОСОМНЫМИ БОЛЕЗНЯМИ 196
Ключевые слова и понятия 198
Контрольно-обучающие вопросы 198

Глава 6. БОЛЕЗНИ С НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬЮ 201
ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА 201
МОНОГЕННЫЕ ФОРМЫ 205
ПОЛИГЕННЫЕ ФОРМЫ 206
Клинико-генеалогические доказательства наследственной предрасположенности 206
Использование близнецового метода для доказательства наследственной предрасположенности 209
Популяционно-статистические методы 210
ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ БОЛЕЗНЕЙ С НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬЮ 211
ГЕНЕТИКА ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ 215
ЗНАЧЕНИЕ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ В ОБЩЕЙ ПАТОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА 222
Ключевые слова и понятия 223
Контрольно-обучающие вопросы 224

Глава 7. ЭКОЛОГИЧЕСКАЯ ГЕНЕТИКА. ФАРМАКОГЕНЕТИКА 227

ОБЩИЕ ВОПРОСЫ 227

ЗАВИСИМОСТЬ ПРОЯВЛЕНИЯ ДЕЙСТВИЯ ГЕНОВ ОТ СРЕДЫ 228

НАСЛЕДСТВЕННО ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ НА ДЕЙСТВИЕ ВНЕШНИХ ФАКТОРОВ 232

Загрязнение атмосферы 233

Пищевые вещества и пищевые добавки 235

Физические факторы и отравления металлами 236

Чувствительность к биологическим агентам 237

ФАРМАКОГЕНЕТИКА 238

Типичные фармакогенетические варианты (или признаки) 241

Фармакогенетические особенности при наследственных болезнях 244

Ключевые слова и понятия 245

Контрольно-обучающие вопросы 246

Глава 8. ЛАБОРАТОРНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ 247

ОБЩИЕ ВОПРОСЫ 247

ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ 249

Получение препаратов митотических хромосом 249

Окраска препаратов 251

Молекулярно-цитогенетические методы 255

Показания для проведения цитогенетических исследований 257

БИОХИМИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ 258

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ 261

Общие процедуры 261

Прямые и косвенные методы ДНК-диагностики 264

Прямые методы поиска мутаций 265

Косвенное выявление мутаций 269

Ключевые слова и понятия 271

Контрольно-обучающие вопросы 272

Глава 9. ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ 275

ОБЩИЕ ВОПРОСЫ 275

СИМПТОМАТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ 277

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ 278

Коррекция обмена на уровне субстрата 280

Ограничение определённых веществ в пище 280

Диетическое добавление ... 281
Усиленное выведение субстрата ... 282
Альтернативные пути обмена ... 283
Метаболическая ингибиция ... 283
Коррекция обмена на уровне продукта гена ... 283
Коррекция обмена на уровне ферментов ... 286
Модификация ферментативной активности ... 287
Возмещение фермента ... 288
ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ... 290
ЭТИОТРОПНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ... 292
Заключение ... 297
Ключевые слова и понятия ... 298
Контрольно-обучающие вопросы ... 298

Глава 10. ПРОФИЛАКТИКА НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПАТОЛОГИИ ... 300
ГРУЗ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПАТОЛОГИИ В МЕДИЦИНСКОМ И СОЦИАЛЬНОМ АСПЕКТАХ ... 300
ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ПРОФИЛАКТИКИ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПАТОЛОГИИ ... 302
Общие положения ... 302
Первичная профилактика ... 302
Вторичная профилактика ... 303
Третичная профилактика ... 303
Управление экспрессией генов ... 305
Элиминация эмбрионов и плодов с наследственной патологией ... 307
Генная инженерия на уровне зародышевых клеток ... 308
Планирование семьи ... 309
Охрана окружающей среды ... 311
МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ ... 311
Общие положения ... 311
Функции врача-генетика ... 312
Диагностика ... 313
Прогноз для потомства ... 314
Заключение медико-генетического консультирования и советы родителям ... 314
Организационные вопросы ... 316
Анализ обращаемости в медико-генетическую консультацию ... 318
Эффективность медико-генетических консультаций ... 318
ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ... 319
Общие вопросы ... 319
Просеивающие методы ... 321

Неинвазивные методы 325
Инвазивные методы 326
Хорион- и плацентобиопсия 327
Амниоцентез 329
Кордоцентез 330
Биопсия тканей плода 330
Фетоскопия 331
Заключение 331

ПРЕИМПЛАНТАЦИОННАЯ ДИАГНОСТИКА 332
Получение преимплантационных эмбрионов 333
Диагностика на уровне одной или нескольких клеток 334

ДОКЛИНИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА И ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ. ПРОСЕИВАЮЩИЕ ПРОГРАММЫ 334
Концепция доклинической диагностики и возможности нормокопирования фенотипа 334
Фенилкетонурия 337
Врождённый гипотиреоз 338
Врождённая гиперплазия надпочечников 339

Ключевые слова и понятия 340

Контрольно-обучающие вопросы 340

Глава 11. ЭТИЧЕСКИЕ ВОПРОСЫ МЕДИЦИНСКОЙ ГЕНЕТИКИ 343

Ключевые слова и понятия 350

ПРИЛОЖЕНИЯ

Словарь генетических терминов 351

Словарь признаков дизморфогенеза 359

Справочник основных наследственных и врождённых заболеваний 362

Литература 438

Ответы на контрольно-обучающие вопросы 440

Not for sale !!!
For preview only !!!
If You like this book - buy it!

Scanned by Mykhaylo (molbiol@ukr.net)

Учебное издание

Серия «XXI век»

Бочков Николай Павлович

КЛИНИЧЕСКАЯ ГЕНЕТИКА

Зав. редакцией
О.В. Кириллова

Корректоры
Н.И. Руманова, Т.И. Луковская

Дизайн обложки
А.Н. Якушев

Подготовка оригинал-макета
С.И. Евдокимов, Е.Е. Дементьев

Зав. произв. отделом
З.С. Люманова

Изд. лиц. ИД № 03104 от 26.10.2000

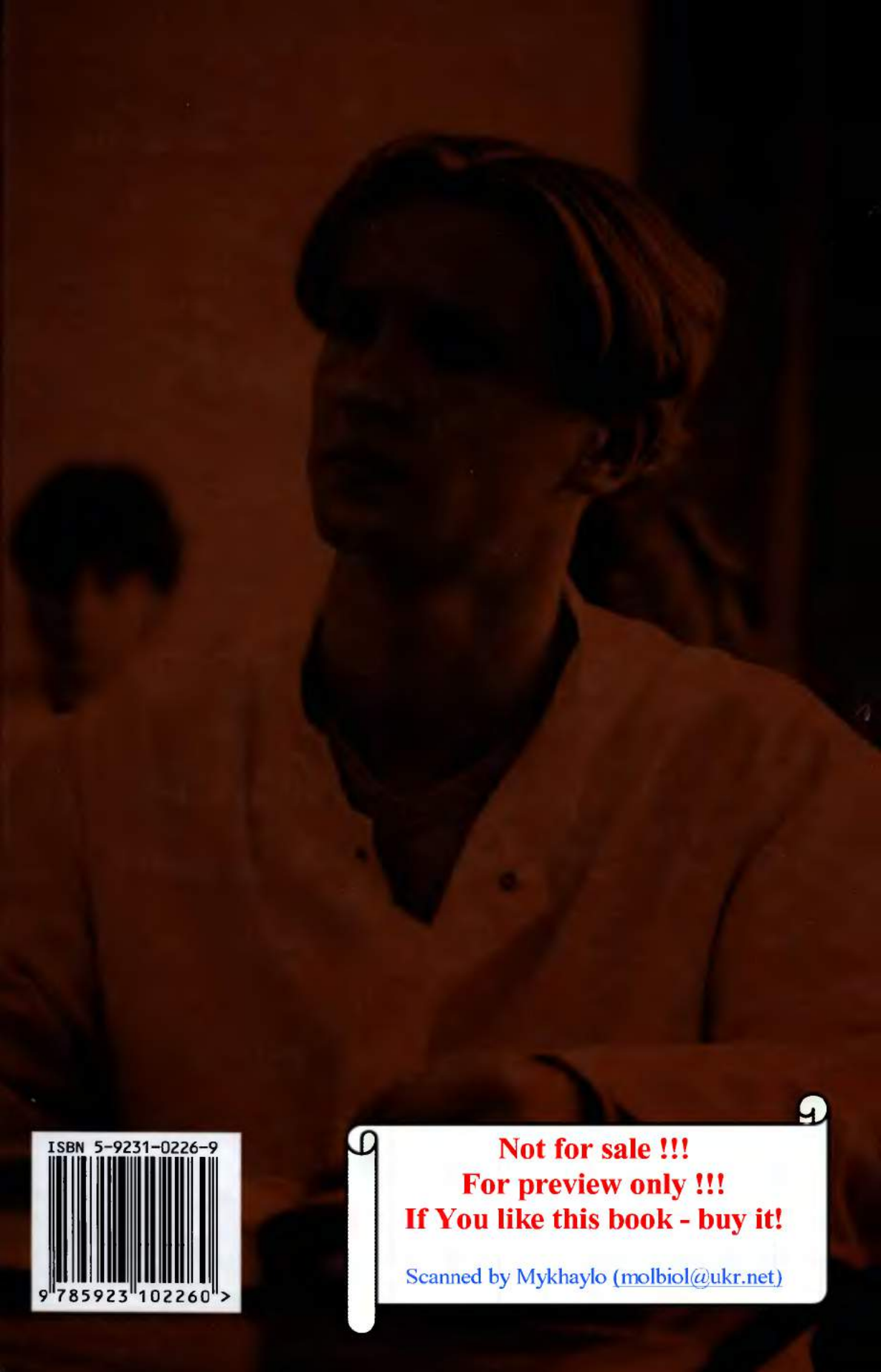
Издательский дом «ГЭОТАР-МЕД»
119828, Москва, ул. Малая Пироговская, 1а.

Подписано в печать 31.05.2002
Формат 70×108 $^1/_{16}$. Бумага офсетная. Печать офсетная. Усл. печ. л. 28.
Тираж 3000 экз. Заказ № 3011

ОАО «Типография Новости»
107005, Москва, ул. Ф. Энгельса, 46.

ISBN 5-9231-0226-9





ISBN 5-9231-0226-9

Not for sale !!!
For preview only !!!
If You like this book - buy it!

Scanned by Mykhaylo (molbiol@ukr.net)