

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

**ВИТЕБСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ**

А. А. Пашков

**ЛЕКЦИИ ПО МЕДИЦИНСКОЙ
ГЕНЕТИКЕ**



Витебск 2003

612.6.05(075)

УДК 61:575(042.3/.4)

ББК 52.522.15я7

П 22

Рецензенты:

Заведующий кафедрой онкологии с курсом ФПМО Витебского государственного медицинского университета, доктор медицинских наук, профессор Н.Г. Луд;

Заведующий кафедрой клинической фармакологии Витебского государственного медицинского университета, кандидат медицинских наук, доцент Г.Г. Воронов.

Пашков А.А.

П 22 Лекции по медицинской генетике: учебное пособие/ А.А. Пашков. – Витебск, ВГМУ, 2003.– 160 с.

ISBN 985-466-026-5

299182

Лекции подготовлены в соответствии с типовой учебной программой по медицинской генетике для студентов лечебно-профилактических факультетов медицинских университетов, утвержденной Министерством здравоохранения Республики Беларусь в 1998 году.

В учебном пособии рассматриваются основные разделы медицинской генетики, знание которых необходимо для врачей общей медицинской практики, а также терапевтов, невропатологов, психиатров и др.: организация медико-генетической помощи; методы медико-генетического обследования и пренатальной диагностики; молекулярные основы наследственных заболеваний; классификация наследственных болезней; хромосомные болезни; наследственные болезни нервной системы; основы лечения и профилактики наследственных болезней.

Учебное пособие в первую очередь предназначено для студентов медицинских университетов и врачей-стажеров, проходящих подготовку по медицинской генетике, а также может быть полезно для широкого круга врачей.

УДК 61:575(042.3/.4)

ББК 52.522.15я7

Утверждено и рекомендовано к изданию

Центральным учебно-научно-методическим Советом непрерывного медицинского и фармацевтического образования Витебского государственного медицинского университета 20 марта 2003 года (протокол № 2)

179 2010

© Пашков А.А., 2003

© Витебский государственный медицинский университет, 2003

ISBN 985-466-026-5

Оглавление

1. Предмет и задачи медицинской генетики, история развития. Организация медико-генетической службы. Молекулярные основы и этиология наследственных болезней	6
1.1. Предмет и задачи медицинской генетики	6
1.2. Основные этапы развития генетики и медицинской генетики	8
1.3. Организация медико-генетической службы	14
1.4. Молекулярные основы и этиология наследственных болезней	16
2. Методы медико-генетического исследования	27
2.1. Генеалогический метод	27
2.3. Цитогенетический метод	32
2.4. Биохимические методы	36
2.5. Близнецовый метод	40
2.6. Популяционный метод	42
2.7. Пренатальная диагностика	43
3. Семиотика, патогенез и классификация наследственной патологии. Генные болезни, общая характеристика группы. Мультифакториальные заболевания, общая характеристика группы	46
3.1. Семиотика наследственных болезней	46
3.2. Патогенез и классификация наследственных болезней	47
3.3. Генные болезни, общая характеристика группы	48
3.4. Мультифакториальные заболевания, общая характеристика группы	51
4. Хромосомные болезни	55
4.1. Хромосомные синдромы при поражении аутосом	56
4.2. Синдромы при поражении половых хромосом	67
4.2.1. Синдромы с мужским фенотипом	67
4.2.2. Синдромы с женским фенотипом	69
5. Наследственные системные дегенерации нервной системы. Факоматозы.	72
5.1. Классификация наследственных болезней с поражением нервной системы	73
5.2. Наследственные системные дегенерации нервной системы	74
5.2.1. Заболевания с преимущественным поражением мозжечка и его связей	74
5.2.2. Сочетанные дегенерации мозжечковых путей и периферических нервов	77
5.2.3. Болезни с преимущественным поражением экстрапирамидной системы	79
5.2.4. Болезни с преимущественным поражением пирамидных путей	90
5.3. Факоматозы	92
6. Наследственные нервно-мышечные заболевания	96
6.1. Спинальные мышечные дистрофии (амиотрофии)	96
6.2. Наследственные и идиопатические невропатии (невральные амиотрофии)	98
6.3. Болезни нервно-мышечного синапса	101
6.4. Прогрессирующие мышечные дистрофии	107
7. Тератология. Врожденные дефекты развития. Фармакогенетика	111
7.1. Тератология. Врожденные дефекты развития	111

7.2. Клиника врожденных аномалий нервной системы	122
7.3.1. Врожденные аномалии конечного мозга	123
7.3.2. Врожденные аномалии мозжечка	125
7.2.3. Аномалии спинного мозга и позвоночника	126
7.2.4. Врожденные аномалии вентрикулярной системы и подпаутинного пространства	127
7.2.5. Врожденные пороки мозговой части черепа	129
7.3. Фармакогенетика	130
7.3.1. Фармакогенетика – общее представление	130
7.3.2. Ферментопатии	132
7.3.3. Атипичные реакции на лекарственные средства при наследственных нарушениях обмена веществ	136
8. Общие принципы лечения и профилактики наследственных болезней	139
8.1. Общие принципы лечения наследственных болезней	139
8.1.1. Заместительная терапия	140
8.1.2. Диетотерапия	141
8.1.3. Воздействие на метаболизм	142
8.1.4. Хирургическое лечение	142
8.1.5. Генотерапия	143
8.2. Профилактика наследственных болезней	149
8.3. Этические проблемы медицинской генетики	153
9. Приложение	157
9.1. Перечень источников информации по генетическим синдромам	157
9.2. Терминологический словарь	159

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АФП	– алфа-фетопроtein
АХЭП	– анихолинэстеразные препараты
БАС	– боковой амиотрофический склероз
БФ	– болезнь Фридрайха
ВМН	– верхний мотонейрон (пирамидные клетки коры мозга)
ВОЗ	– всемирная организация здравоохранения
ВПР	– врожденные пороки развития
Г-6-ФДГ	– глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы
ГБ	– генные болезни
ГЛД	– гепатолентикулярная дегенерация
гц.	– герц
ДДТ	– диадинамические токи
ДМД	– деформирующая мышечная дистония
ДМТД	– деформирующая мышечная торсионная дистония
ДНК	– дезоксирибонуклеиновая кислота
d-ПАМ	– d-пеницилламин
иРНК (мРНК)	– информационная рибонуклеиновая кислота
L-ДОФА	– L-3-4- дигидроксифенилаланин
МН	– мотнейрон
МФБ	– мультифакториальные болезни
НБО	– наследственные болезни обмена
НМН	– нижний мотонейрон (клетки передних рогов спинного мозга, ядер черепных нервов)
НМСН	– наследственные моторно-сенсорные нейропатии
ПД	– пренатальная диагностика
пн	– пары нуклеотидов
Rh-фактор	– резус-фактор крови
СКФК	– сывороточная креатинфосфокиназа
СЦА	– спино-церебеллярная атаксия
ТМРП	– трансмембранный регулятор проводимости
тРНК	– транспортная рибонуклеиновая кислота
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ХБ	– хромосомные болезни

ПРЕДМЕТ И ЗАДАЧИ МЕДИЦИНСКОЙ ГЕНЕТИКИ. ИСТОРИЯ РАЗВИТИЯ. ОРГАНИЗАЦИЯ МЕДИКО- ГЕНЕТИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ. МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСНОВЫ И ЭТИОЛОГИЯ НАСЛЕДСТВЕННЫХ БО- ЛЕЗНЕЙ

Предмет и задачи медицинской генетики

Медицинская генетика является наукой изучающей закономерности и причины возникновения наследственных болезней, характер их наследования в семьях, распространение в популяциях, специфические процессы на клеточном и молекулярном уровнях. Она теснейшим образом взаимодействует с такими неотъемлемыми от нее разделами, как биохимическая генетика – изучает биохимию нуклеиновых кислот, белков и ферментов у здоровых и больных людей; цитогенетика – занимается изучением хромосом человека в норме и патологии; иммуногенетика человека – изучает наследственные закономерности иммунитета; популяционная генетика – изучает поведение генов в больших популяциях; генетика поведения – изучает наследственные факторы, детерминирующие поведение здоровых и больных людей и др. Задачами медицинской генетики и ее раздела клинической генетики являются:

- Изучение причин возникновения наследственных болезней.
- Изучение характера наследования их в семьях.
- Изучение распространения наследственных заболеваний в популяциях.
- Изучение патогенеза, клиники, лечения, профилактики наследственных болезней.
- Изучение наследственной предрасположенности и резистентности.
- Изучение условий возникновения и путей профилактики наследственной изменчивости (геномные, хромосомные, генные мутации).
- Разработка новых методов генной инженерии.
- Разработка методов пренатальной диагностики.
- Разработка и совершенствование форм медико-генетического консультирования.

Настоящий курс посвящен преимущественно клинической генетике, изучающей вопросы диагностики, прогнозирования, лечения, профилактики наследственных болезней, а также медицинской и социальной реабилитации больных наследственными заболеваниями.

Его задача дать общие представления об этиологии, механизмах развития наследственных болезней, способах их диагностики, лечения, профилактики. Детальному изучению отдельных форм и групп наследственных заболеваний отведено учебное время на всех клинических кафедрах (терапия, педиатрия, хирургия, акушерство и гинекология, офтальмология и т.д.).

Наследственный характер имеет множество заболеваний различных нозологических классов. Это болезни внутренних органов, крови, нервной системы, кожи, глаз, опорно-двигательного аппарата, обмена веществ и т.д. Статистика указывает на большую их долю в структуре всех болезней человека. Считается, что среди причин внутриутробной смертности плода аномалии хромосом достигают 85-90%, если оценивать летальность зигот с момента оплодотворения, хотя в среднем аномальный хромосомный набор среди клинически зарегистрированных беременностей имеют 42-45% абортусов. Причем, чем раньше наступило прерывание беременности, тем выше процент аномальных организмов. На сроках беременности 2 – 4 недели их число достигает 70%, 10 – 12 недель – 53%, во втором триместре – 30%, 20 – 27 недель – 6,6% (Н.П. Кулешов, 1982). Частота хромосомных перестроек на 1000 новорожденных достигает величины 6,9–7,1. Среди психически больных детей частота хромосомных аномалий колеблется около 12%, детей с олигофренией – 15%, при нарушении половой дифференцировки – 20-50%. Количество известных наследственных синдромов, обусловленных хромосомными аномалиями, превышает число 100; синдромов (болезней), обусловленных генными нарушениями описано более 3500 нозологических форм.

Доказано, что наследственные факторы помимо прямого патогенного действия при большом количестве болезней способны вызывать положительный или отрицательный модифицирующий эффект (мультифакториальные болезни). Ряд таких заболеваний является наиболее частой причиной инвалидизации или смерти человека. Примером может явиться сахарный диабет, распространенность которого в мире составляет около 1%, количество больных исчисляется десятками миллионов или ишемическая болезнь сердца (ИБС), занимающая первое место в ряду причин заболеваемости и смертности. Распространенность ИБС в странах СНГ среди лиц в возрасте 50 - 59 лет составляет 10 случаев на 1000 мужчин и 2 на 10000 женщин. К наследственно детерминированным факторам риска по ИБС относятся пол, тип телосложения, личностный психологический профиль, характер строения коронарных сосудов, концентрация общего холестерина в сыворотке крови, концентрация липопротеидов низкой и очень низкой плотности, изменения в системе свертывания крови, артериальная гипертензия, диабет и др. На долю мультифакториальных болезней

(МФБ) приходится 92–93% всех случаев хронической неинфекционной патологии человека.

Техногенные (взрывы атомных бомб, ядерных реакторов, химическая загрязненность атмосферы) катастрофы, негативные экологические перемены («озоновые дыры») неблагоприятно сказываются на генофонде огромных популяций живых существ, в том числе и человека, что увеличивает рост наследственно передаваемых патогенных факторов и, соответственно, частоту их как причин болезней и смерти людей. Эти же факторы, помимо мутагенного эффекта, обладают тератогенностью, что увеличивает число новорожденных с врожденными пороками развития (ВПР). По данным ВОЗ сегодня в мире рождается 3% детей с генными болезнями (ГБ), 1% детей – с хромосомными болезнями (ХБ), 2,5 – 3% детей – с ВПР. За последние 20 – 30 лет произошло увеличение вклада наследственной патологии в структуру общей смертности детей. Среди детей, умерших до 5-и лет, смертность от ГБ достигает 10 - 14%, ХБ – 3 - 4%, МФБ – 35 - 42%, т.е. на генетические факторы приходится 48 – 60% причин смерти. В Беларуси после аварии на ЧАЭС в районах загрязнения 1 – 5 Ку/км количество детей, рожденных с ВПР, возросло на 0,35%, в зонах с загрязнением более 15 Ку/км коэффициент прироста составил 0,79% (Г.Р. Мутовин, 1997).

Основные этапы развития генетики и медицинской генетики

Начало генетики как науки датируется 1865 годом, когда австрийский преподаватель физики и естественной истории, настоятель Августинского монастыря в Брюнне (ныне Брно в Чехии) *Грегор Мендель* опубликовал статью «Опыты над растительными гибридами», в которой изложил ряд основополагающих законов наследования (законы единообразия гибридов первого поколения, расщепления и независимого комбинирования). В том же году *Ф. Гальтон* опубликовал две короткие статьи, с названием «Наследование таланта и характера», в которых заложил начало биометрии – математической оценки психологических и биологических параметров, учитываемых в научных наблюдениях за человеком.

Однако, утверждения о наследовании различных признаков характера, особенностей телосложения, пороков развития и болезней обнаруживаются уже в высказываниях Гиппократа, Анаксагора, Аристотеля, Платона. В 1605 г. испанским врачом Меркадо была написана книга «Наследственные заболевания», в которой освещались вопросы значения роли родителей в происхождении болезней детей. В конце

XVIII в. английский врач Адамс опубликовал «Трактат о предполагаемых наследственных свойствах болезней». В нем был сделан целый ряд значимых и сейчас выводов: существуют семейные (рецессивные) и наследуемые (доминантные) факторы; в случае возникновения семейных заболеваний родители часто состоят в близком родстве; наследственные заболевания не обязательно обнаруживаются при рождении и т. д.

Обобщенно история медицинской генетики может быть поделена на 2 периода: до 1956 г. – здесь ее достижения восходят к Менделю и большей частью к успехам первой половины 20 века, и последующий период после 1956 г., в течение которого медицинская генетика развилась в законченные медицинские и академические области деятельности.

Первый период характеризуется накоплением знаний, которые в последующем позволили создать теоретическую основу и мощную методическую базу различных направлений генетики. В 1900 г. Х. де Фриз из Голландии, К. Корренс из Германии и Э. Фон Чермак из Австрии заново «переоткрыли» менделевские законы наследования. В 1902 г. *Геррод*, врач, сотрудник кафедры медицины в Оксфорде опубликовал статью «Распространенность алкаптоурии: изучение химических особенностей» в которой идеи менделевской концепции были распространены на природу человека. Термин «генетика» был предложен для обозначения новой науки *У. Бетсоном* в 1906 г., а термин «ген» введен в обиход для обозначения дискретных наследственных факторов *В. Иогансенем* в 1909 г. *Хромосомная теория* менделевского наследования была сформулирована в 1902 г. *У. Самтоном и Т. Бовери* (термин «хромосомы» связывают с именем *В. Вальдейера*, 1888), которые, сопоставив менделевское расщепление признаков с расщеплением хромосом, сделали вывод, что хромосомы являются носителем генетической информации. Детальная разработка хромосомной теории принадлежит *Т. Моргану* и его сотрудникам (1908 – 1912 гг.), а экспериментальное подтверждение – *К. Бриджерсу* (1913).

Для врачей значимым является 1900 г. В этом году *К. Ландштейнер* разделил кровь человека по антигенам на 4 группы, а в дальнейшем им совместно с другими учеными были описаны группы крови системы MN и открыт Rh-фактор. *Ван Дунгерн* и *Гиршфельд* в 1911 г. подтвердили, что группы крови наследуются. В 1924 г. *Бернштейн* установил, что система групп крови ABO контролируется серией множественных аллелей одного локуса гена человека. Изучение значимости резус-фактора крови сделало возможным предупреждение гемолитической анемии новорожденных.

Важным событием в первом периоде истории генетики явилось создание английским математиком *Харди* и немецким врачом *Вайнбергом* (1908) основополагающей теоремы популяционной генетики,

объясняющей динамику наследственных заболеваний в популяции и известной в настоящее время как закон Харди - Вайнберга.

Как положительную, так и отрицательную роль сыграла в начале XX века евгеника – наука, полагающая, что наследственные факторы являются определяющими в развитии как нормальных, так и патологических, социально не приемлемых качеств человека. На основе евгеники в ряде государств были введены законы, ущемляющие права отдельных категорий людей и целых наций (негры). Наиболее страшную отрицательную роль евгеника сыграла в идеологии «чистоты расы» нацистских политиков, став обоснованием для убийства 6 миллионов евреев в начале 40-х годов.

1956 г. стал переломным моментом в истории медицинской генетики. В этом году шведские генетики *Д. Туго* и *А. Леван*, а также британцы *С. Форд* и *Д. Хамертон* в 1956 г. *установили конкретное число хромосом (46)*, присущее человеку. Это открытие было значительным для медицины, потому что развитие техники к тому моменту позволило выполнять хромосомный анализ для изучения заболевания и постановки диагноза. Медицинская генетика, которая не считалась клинической дисциплиной до 1956 г., получила свой «предмет» для изучения – ядро клетки, такой же, как сердце в кардиологии и нервная система в неврологии. Вслед за открытиями шведских и британских ученых француз Ж. Лежен (1959) открыл трисомию по 21-й хромосоме при синдроме Дауна, К. Патау в 1960 г. – трисомию по 13 хромосоме (синдром Патау), Ж. Эдвардс с сотр. – трисомию по 18 хромосоме (синдром Эдвардса) и т.д.

Начиная с 1966 г. стало возможным выявление клеток с хромосомными aberrациями в амниотической жидкости, что положило начало пренатальной диагностике синдрома Дауна и других *хромосомных заболеваний* при помощи амниоцентеза. Характеристика культур клеток при дефектах ферментов инициировала пренатальную диагностику *метаболических заболеваний* при изучении клеток амниотической жидкости.

К 1970 г. внедрение новых методик дифференциальной окраски хромосом развились настолько успешно, что позволило увидеть продольную исчерченность структуры хромосом и осуществлять идентификацию каждой хромосоме. Следующим шагом в этом направлении явилась разработка методик выявления малейших делеций и перестроек в структуре хромосом. Анализ корреляций кариотипа и фенотипа составил основу описания новых синдромов, связанных с микроделециями хромосом, таких как синдром Вильямса и родственных синдромов. Сверх того – это позволило произвести прорыв в исследовании злокачественных заболеваний в гематологии и показало их связь с взаимной транслокацией и созданием объединенных генов.

В развитии молекулярной генетики эпохальный характер имело открытие Дж. Уотсоном и Ф. Криком в 1953 г. структуры молекулы ДНК, которое позволило понять основу механизма кодирования синтеза белка и генетические основы большого количества наследственных болезней. Особенно стремительный прогресс молекулярная генетика получила с внедрением в 70 г.г. в научные исследования нового экспериментального инструмента – рестрикционных эндонуклеаз. Был открыт путь для широкомасштабного получения генных продуктов (физиологически значимых белков) и для генетического манипулирования с различными организмами.

К 1980 г. стало возможным картирование генов с помощью 3-х методических приемов:

- снабжения ДНК зондами для анализа соматических гибридных клеток;
- введения ДНК зондов (вначале радиоактивных, затем флюоресцентных) для *in situ* гибридизации в хромосомах;
- создания избыточного количества ДНК маркёров.

Открытие структуры ДНК и создание методов картирования генов привело исследователей к осознанию возможности построения генетических карт клеток органического мира. В этом аспекте с 1985 года началось обсуждение проекта "Геном человека" (HGP). К этому времени была известна локализация примерно 700 генов, отвечающих за группы крови, некоторые ферменты, структурные белки и т. д. Дебаты растянулись до 1990 года. И только 1 октября 1990 г. Национальный исследовательский совет Национальной Академии Наук США «дал ход» программе, просчитав, что полная карта генов и последовательность нуклеотидов у человека могут быть расшифрованы в течение 10-15 лет, а проект будет стоить около 200 миллионов долларов в год.

Первым свободно живущим организмом, геном которого был полностью расшифрован, была бактерия *Haemophilus influenzae* с 1 830 137 нуклеотидами и 1800 генами, кодирующими белки. В 1996, была полностью расшифрована структура первого ядерного (эукариотического) организма – пекарских дрожжей. Нематода *Caenorhabditis elegans*, была первым многоклеточным организмом полностью расшифрованным в 1998. А о секвенировании генетического животного *Drosophila melanogaster* было доложено в марте 2000 года.

26 июня 2000 года Francis S. Collins, директор проекта «Геном человека» представил в Белом Доме комплект первоначальных общественных и частных результатов секвенирования ДНК человека, которые были опубликованы в середине февраля 2001 года. Когда полный результат секвенирования человеческого генома стал известен, то оказалось, что количество найденных генов в ДНК человека составило только половину от ранее предсказанного и немного боль-

ше, чем двойное количество генов в очень простом организме, таком как нематода. В тоже время 30 000 – 40 000 генов человека кодируют в 10 раз большее количество белков. Было выявлено, что возрастание сложности человека по сравнению с нематодой, достигается через возрастание количества различных белков кодируемых в единичных генах; через увеличение вариантов передачи информации *m* РНК, посттранскрипционных и посттрансляционных модификаций; формированием гетеромерных белков (т.е. белков как продуктов комбинации транскриптов 2-х и более генов) и т.д. Результатом этого стало частичное смещение фокуса научных исследований от гена к белку и от геномного уровня на белковый уровень, т.е. от геномики к протеомике.

Создание генных карт позволило, во-первых, начать картирование различных заболеваний, первым из которых была хорея Гентингтона. Во-вторых, с их помощью стало возможным изучение дефектных генов методом позиционного клонирования. Первые успехи, связанные с его применением для исследования заболеваний коснулись хронического грануломатоза, мышечной дистрофии Дюшенна (1986); ретинобластома и муковисцидоз (1989).

Тяжелый путь прошла отечественная медицинская генетика как наука. Первые сообщения о науке «генетике» в России были сделаны в 1912 г. учеником У. Бэтсона – *Н.И. Вавиловым*. При его активном участии в 1929 г. было принято решение о преподавании генетики в вузах. Первоначально генетика развивалась в рамках евгеники (1920 г. - создание Московского евгенического общества; 1921 г. - первый журнал Русского евгенического общества). В рамках евгеники формировалось в России и медико-генетическое направление (Л.Е. Левит, С.Н. Давыденков, Н.К. Кольцов). Н.К. Кольцов, возглавлявший с 1928 кафедру биологии 2-го Московского медицинского института, вел исследования генетических детерминант групп крови, мутационной изменчивости, изучал возможности трансплантации органов и тканей.

Начало 30-х годов ознаменовалось открытием института медицинской генетики, который возглавил *Л.Е. Левит*. Сотрудники института заложили основу методологии генетических исследований в СССР. В 1937 г. институт расформировали, а Л.Е. Левита репрессировали и погубили. Генетика была провозглашена нацистской наукой. Однако за время своего существования институт успел создать самый большой в мире близнецовый реестр, организовать на своей базе близнецовый детский сад, многое значимого сделать в вопросах экогенетики, геногеографии.

Известной личностью в отечественной генетике являлся *С.Н. Давыденков*, возглавлявший кафедру неврологии Ленинградского института усовершенствования врачей с 1932 до 1961 г. Его считают основоположником отечественной *медицинской генетики*. В 1929 г. в

Ленинграде им была организована первая, а в 1932 г. – вторая медико-генетические консультации. Совместно с Л.Е. Левитом, Н.К. Кольцовым С.Н. Давыденков провел в 1934 г. первый съезд генетиков. Второй такой съезд состоялся только в 1984 г. Под его руководством разрабатывались методы генеалогического анализа в медицине, классификация наследственных болезней нервной системы, проблемы фенотипического полиморфизма и т.д.

Большой след в развитии отечественной генетики оставил С. С. Четвериков. Его работа «О некоторых моментах эволюционного процесса с точки зрения современной генетики», изданная в 1926 г., положила начало популяционной генетики.

На сессии ВОСХНИЛ и АМН СССР в 1948 г. евгеника и генетика как науки были фактически запрещены, что повлекло официальное свертывание всех работ и научных публикаций до начала 60-х годов. Но, несмотря на это интерес истинных ученых к генетике не угас. В это период продолжили, или начали свои исследования Л.О. Бадалян, Н.П. Бочков, Е.Ф. Давыденков, Н.В. Тимофеев-Рессовский, В.П. Эфроимсон и др. Время расставило все на свои места. Умер Лысенко, сменились политики и в 1964 г. стало возможным издать первый учебник по медицинской генетике, автором которого стал В.П. Эфроимсон. В 1969 г. в Москве по инициативе академика Н.П. Бочкова заново начал свою работу институт медицинской генетики. В последующие годы такие институты были открыты в Томске, Минске, Львове.

В настоящее время в мире работают тысячи генетических лабораторий, консультаций, научно-исследовательских институтов, занятых решением самых разнообразных проблем генетики. Ведущими проблемами современной генетики являются проблемы расшифровки генетического кода человека, геновая инженерия, поиск новых путей профилактики, диагностики и лечения наследственных заболеваний. В рамках Международной программы «Геном человека», рассчитанной на 1989 – 2005 годы ведется тотальное генетическое и физическое картирование генома и секвестирование ДНК. В реализации программы участвуют все развитые страны, в том числе и Россия. Российские ученые в этой программе занимаются картированием 3, 4, 13 и 19 хромосом.

В настоящее время в России действуют шесть крупных медико-генетических центров, которые имеют возможность провести ДНК-диагностику около 40 самых распространенных наследственных заболеваний. К таким центрам относятся НИИ акушерства и гинекологии в Санкт-Петербурге, Научный центр медицинской генетики и Институт неврологии РАМН в Москве, Институт биохимии и генетики научного центра РАН в Уфе, Институт медицинской генетики в Томске, Медико-генетический центр в Новосибирске.

В Республике Беларусь основоположником медицинской генетики считается известный патологоанатом, член-корреспондент АМН СССР Ю. Г. Гулькевич. По его инициативе в 1967 г. была открыта лаборатория тератологии и медицинской генетики при Минском медицинском институте. В последующем при активном участии Г. И. Лазюка (ныне профессор, член-корреспондент АМН СССР и НАН Республики Беларусь) созданы медико-генетическая консультация в Минске (1969), Минский филиал Института медицинской генетики АМН СССР (1983), переименованный в 1989 г. в НИИ наследственных и врожденных заболеваний, областные медико-генетические консультации (1970 – 1979 гг.). При Национальной Академии наук работает Институт генетики и цитологии, разрабатывающий вопросы общей генетики и селекции растений. Специалистами в области врожденных и наследственных заболеваний в республике являются Г.И. Лазюк, Е.Г. Ильина, М.К. Недзьведь, Т.Т. Сорокина, И.А. Кирилова. Большая работа в изучении общей генетики проделана академиками В.Н. Куприевич, Н.В. Турбиным, П.Ф. Рокитским, Л.В. Хотылевой.

Организация медико-генетической службы

В настоящее время медико-генетическая помощь в Республике Беларусь может быть оказана на четырех ее структурных уровнях:

1. Практическими врачами разных специальностей, которые осуществляют первичное выделение группы лиц имеющих признаки наследственной патологии или нуждающихся в медико-генетическом консультировании, проводят диагностику и лечение наиболее частых форм наследственных заболеваний, диспансерное наблюдение, санитарное просвещение.
2. Медико-генетическими кабинетами, организованными при областных медучреждениях или в крупных городах из расчета 1 кабинет на 1,5 млн. населения. Клинические возможности кабинетов определяются штатами и используемыми методами медико-генетической диагностики. Штатное расписание предусматривает комплектование кабинетов врачом клиницистом, врачом-биохимиком, врачом-цитогенетиком, соответственно, средним и младшим медперсоналом. В Витебской области медико-генетический кабинет работает при областном медицинском диагностическом центре.
3. Медико-генетическими консультациями, организованными при республиканских лечебно-диагностических медучреждениях. Штатное расписание консультаций предусматривает работу до 11 единиц врачей различного клинического и медико-генетического профиля, более широкую базу методов медико-

генетической диагностики. В Республике Беларусь медико-генетическая консультация организована при Республиканском НИИ наследственных и врожденных заболеваний человека.

4. Белорусским научно-исследовательским институтом наследственных и врожденных заболеваний человека.

Подразумевается, что каждый последующий уровень позволяет решать возрастающие по сложности диагностические, лечебные, организационные, научные вопросы.

Задачи медико-генетических кабинетов (консультаций)

- Помощь врачам общемедицинского профиля в постановке диагноза наследственной патологии, если для этого требуются специальные генетические методы.
- Лечение наследственных болезней, если таковое требует специального подхода.
- Определение прогноза здоровья для будущего потомства в семьях, где был, есть или предполагается больной с наследственной патологией.
- Объяснение родителям в доступной форме смысла генетического риска и помощь им в принятии решения по поводу деторождения.
- Выявление групп повышенного риска среди родственников больного с наследственной болезнью, диспансерное наблюдение.
- Организация специализированной диагностики и лечения на более высоком уровне, если таковые требуются.
- Медико-генетическое обучение врачей и пропаганда медико-генетических знаний среди населения.

Показания для направления на консультацию в медико-генетические кабинеты (консультации)

- Наследственный дефект подозревается, и для уточнения диагноза требуются генетические методы исследования. *
- Диагноз наследственной болезни поставлен, но пробанд или его родственники хотят знать прогноз для будущего или уже имеющегося потомства.
- В семье предполагается рождение больного ребенка по тем или иным причинам (кровнородственный брак, прием лекарств во время беременности, вирусные заболевания беременной и т.д.).
- Наличие аналогичных заболеваний или симптомов у нескольких членов семьи.

- Отставание ребенка в физическом или умственном развитии.
- Наличие диспластических черт развития в сочетании с другими патологическими признаками: низкий рост, судорожный синдром, алалия и т.д.
- Врожденные пороки развития.
- Первичное бесплодие у супругов.
- Первичная аменорея, особенно в сочетании с недоразвитием вторичных половых признаков.
- Привычное невынашивание беременности.
- Непереносимость, особенно с рождения, пищевых продуктов и лекарственных препаратов.
- Кровное родство родителей больного ребенка.

**Общими признаками наследственной патологии являются:*

- а) указания на то, что в семье имеются больные с такой же патологией;
- б) хроническое прогрессирующее или рецидивирующее течение заболевания, особенно у детей;
- в) вовлечение в патологический процесс многих систем и органов;
- г) врожденный характер заболевания (понятия " врожденное" и" наследственное" не тождественны).

Молекулярные основы и этиология наследственных болезней

Молекулярные основы наследственных болезней.

Молекулярные основы наследования подробно изучаются в разделе общей генетики на кафедрах медицинской биологии и общей генетики, биохимии, гистологии. В настоящем учебном пособии мы сочли целесообразным напомнить отдельные, значимые для понимания механизмов наследственных болезней, положения и понятия. Известно, что *наследственность* человека определяется информацией, заключенной в ДНК хромосом и митохондрий. Молекула ДНК представляет собой линейный полимер, состоящий из двух закрученных вокруг общей оси в правую спираль *полинуклеотидных* цепей. Каждая *нуклеотид* (мономер) этой цепи состоит из азотистых оснований (*аденин, тимин, гуанин и цитозин*), дезоксирибозы и остатка фосфорной кислоты. Связь нуклеотидов одной цепи обеспечивается чередованием дезоксирибозы и остатка фосфорной кислоты. Азотистые основания обеих цепей образуют *комплементарные* пары: *аденин – тимин* (АТ-пара), *гуанин – цитозин* (ГЦ-пара) соединенные водородны-

ми связями. При этом с одной стороны расположены пурины (аденин, гуанин), с другой – пиримидины (тимин, цитозин).

Посредником в передаче информации с ДНК и ее реализации в полипептидных цепях служит РНК, строение которой аналогично одной цепи молекулы ДНК за исключением того, что РНК вместо *тимина* содержит *урацил*, а вместо *дезоксирибозы* – *рибозу*.

Последовательность трех азотистых оснований в одной из цепей ДНК составляет *триплет (кодон)*, который определяет включение в белок одной определенной аминокислоты. Соответствие определенных триплетов или кодона (от одного до трех) определенным аминокислотам, а их последовательности – последовательности аминокислот в полипептидной цепи, составляет сущность *генетического кода (гена)*. Всего известно 64 триплета, из которых 4 являются управляющими, 60 – кодирующими основные аминокислоты. Так как в состав белковых молекул входит 20 аминокислот, для каждой из них существует один или несколько триплетов. Таким образом, сегодня под *понятием ген подразумевается функционально неделимая единица ДНК, кодирующая первичную структуру полипептида, молекулы РНК, или взаимодействующая с регуляторным белком.*

Функционирование ДНК, сохранность генетического материала в ряду поколений, помимо отмеченного, обеспечивается еще работой целого ряда ферментов, являющихся посредниками основных генетических процессов: *репликации* – удвоения генетического материала; *транскрипции* – считывания генетической информации; *трансляции* – передачи информации; *рекомбинации и репарации* – восстановления после повреждения; биосинтеза белка и т.д.

В процессе *репликации*, обеспечивающей воспроизведение и передачу информации в ряду поколений, под действием ферментов двойная спираль ДНК раскручивается и на каждой из цепей строится новая комплементарная ей цепь. Между матричной и дочерней цепями образуются водородные связи в парах АТ, ГЦ и новая молекула ДНК, принявшая информацию предыдущей, готова передать ее дочерней клетке.

Распределение удвоенного генетического материала в дочерние клетки обеспечивается механизмами *митоза* – деления соматической клетки и *мейоза* – деления половой клетки.

Транскрипция осуществляется с участием фермента РНК-полимеразы, которая «узнает» определенный участок ДНК (промотор), присоединяется к нему и, перемещаясь вдоль ДНК, расплетает двойную спираль. При этом на одной из нитей ДНК, начиная с места присоединения, образуется комплементарная ей нить РНК (информационная или мессенджер РНК – мРНК или иРНК). По мере продвижения РНК-полимеразы цепь иРНК отходит от нити ДНК, а двойная спираль ДНК восстанавливается. В ядре иРНК созревает. Из нее вы-

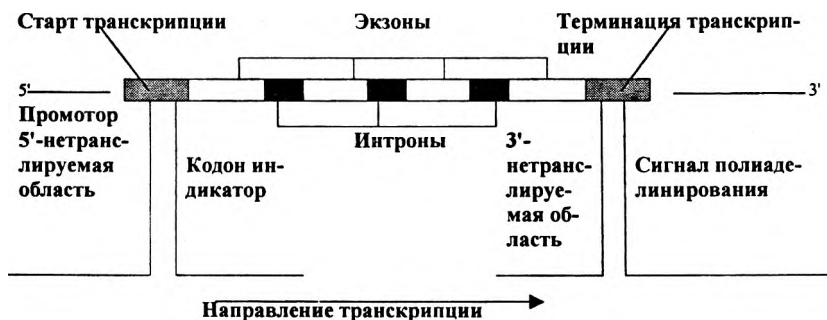
резаются *некодирующие* фрагменты (*интроны*) – процессинг, а оставшиеся *кодирующие* фрагменты (*экзоны*) соединяются между собой – *сплайсинг*, после чего иРНК покидает ядро, выходит в цитоплазму и направляется к рибосомам.

Трансляция происходит в сложном микромолекулярном комплексе, где задействованы рибосомы; иРНК; транспортная РНК (тРНК); ферменты (амино-тРНК-синтетаза; белковые факторы инициации – начала; элонгации – наращивания, удлинения цепи; термации – окончания трансляции и т.д.). В ходе трансляции информация, доставленная иРНК, «переводится» в последовательность аминокислот в синтезируемых белках. Весь процесс передачи генетической информации от ДНК с помощью различных типов РНК к полипептидам (белкам и ферментам) называется *экспрессией (работой) гена*.

Ген является частью *генетического локуса*, в который помимо интронов и экзонов входят различные небольшие регуляторные участки, влияющие на интенсивность и точность транскрипции:

- *промотор* – участок начала транскрипции или место присоединения РНК-полимеразы;
- *энхансеры* – усилители транскрипции;
- *сайленсеры* – ослабители транскрипции;
- *5' – и 3' – нетранслируемые* (начало и конец гена) *области ДНК*;
- *область контролирующей локус* (Рис. 1)

Рис. 1. Модель общей структуры гена человека (Г.Р. Мутовин, 1997)



Размеры генов варьируемы. Например, ген бета-глобина содержит 1100 пар нуклеотидов (пн), входящих в состав 3 экзонов (90, 222, 126 пн) и 2 интронов (116, 646 пн). Ген мышечного белка дистрофина имеет 2,6 млн. пн и более 2000 экзонов.

К основным функциональным свойствам гена относятся:

- *стабильность* – при отсутствии мутаций ген передается в ряду поколений в неизменном виде;
- *специфичность* действия – ген обуславливает развитие определенного признака или группы признаков (в последнем случае говорят о *плейотропном* действии гена);
- *дискретность* действия – развитие разных признаков контролируется разными генами с разной их локализацией в хромосомах;
- *дозированность* действия – ген обуславливает развитие признака до определенного количественного предела;
- *аллельное* состояние – большинство генов имеют альтернативные варианты – аллели, локализованные в определенных участках хромосом – локусах. В каждой паре гомологичных хромосом человека одна хромосома является отцовской, одна – материнской. Если в одинаковых локусах гомологичных хромосом содержится одинаковые аллели, то говорится о *гомозиготном* состоянии, если содержащиеся в них аллели различаются по информации, состояние оценивается как *гетерозиготное*.

Как сейчас выяснено, *генотип* человека представлен примерно 40 тыс. генов (*генотип* – это совокупность генов организма, имеющих фенотипическое проявление; изначально предполагалось, что генотип человека составляют 50 100 тыс. генов). Действие генов проявляется в признаках. Признак – это фенотипическое проявление гена или результата взаимодействия гена и фактора внешней среды. Совокупность признаков организма, обусловленных взаимодействием генотипа и факторов внешней среды, составляет *фенотип*.

Как отмечено выше, гены, расположенные в идентичных локусах гомологичных хромосом, называются аллельными. Взаимодействие их может иметь различные варианты:

- *доминирование* – имеет место тогда, когда состояние одного аллельного гена не зависит от другого, а кодируемый доминантным геном признак проявляется полностью;
- *рецессивное состояние* – имеет место тогда, когда функциональное состояние гена зависит от другого аллельного гена;
- *кодминирование* – ситуация, когда аллельные гены активны в одинаковой степени;
- *неполное доминирование* – состояние, когда действие доминантного гена ослабляется в присутствии рецессивного.

Имеет место и взаимодействие между генами, расположенными в разных локусах хромосом (неаллельные). Разновидностями их взаимодействия являются:

- *комплементарность* – состояние, когда при взаимодействии двух доминантных генов возникает новый признак;

- *эпистаз* – подавление одного гена другим;
- *эффект положения* – заключается в зависимости проявления гена от генотипа как системы, при перемещении гена в геноме в другое место меняется его доминантное действие.

Этиология наследственных болезней

Этиологическим фактором наследственных заболеваний являются патологические изменения в структурах-носителях генетической информации, получаемые организмом больного через половые клетки его родителей. Изменения в носителях генетической информации возникают вследствие спонтанных или индуцированных *мутаций*. Термин этот был введен в обиход Де Фризом (1901) для обозначения случайных генетических изменений. Таким образом, *мутациями считаются специфические изменения наследственного аппарата половых и соматических клеток возникающие под действием физических, химических, биологических факторов*. Если интенсивность, концентрация или другие характеристики указанных факторов выходят за пределы обычных, продолжительное время существовавших в окружении данного организма, то вызванные ими мутации называются *индуцированными*, а факторы, их вызвавшие – *мутагенными*. *Спонтанными* считаются мутации, возникающие также под действием факторов внешней среды, но не выходящих за пределы обычных. Выделяют *генные, хромосомные, геномные мутации*.

Генные мутации имеют еще название "точковых" и являются следствием индуцированных или спонтанных *замен, вставок, выпадений, трансверсий* и других изменений пар оснований в структурной части гена. Они не приводят к выявляемым с помощью микроскопа изменениям хромосом. Эти мутации можно обнаружить только путем фенотипического анализа генетических изменений или при непосредственном исследовании ДНК. Частота их проявления в популяции человека составляет 1 – 2%. Устойчивость генетического материала при генных мутациях обеспечивается диплоидным набором хромосом, двойной спиралью ДНК, избыточностью генетического кода (соответствие одной аминокислоте нескольких кодонов), повтором некоторых генов, *репарацией* нарушений структуры ДНК.

Репарация представляет процесс, обеспечивающий восстановление поврежденной структуры ДНК. В частности были описаны: фотореактивация репарация (А. Кельнер, 1948) – репарация при воздействии видимого света; эксцизионная репарация (А. Горрен, 1958) – репарация, осуществляющаяся посредством «вырезания – залатывания» поврежденных участков ДНК с участием ряда ферментов (эндонуклеаза, экзонуклеаза, ДНК-полимераза, лигаза). Нарушение репарации лежит в основе пигментной ксеродермии, анемии Фанкони.

Хромосомные мутации характеризуются нарушением структуры хромосом, но их число в клетке остается неизменным. Дефекты хромосом проявляются в *транслокациях* (перемещение из одного места в другое), *инверсиях* (переворотках), *делециях* (выпадении), *дубликациях* (удвоении) их фрагментов и т.д.

Геномные мутации представляют собой иной класс мутаций. Местом "приложения" мутагенов при их индукции является не ДНК. Они возникают как результат нарушения механизмов распределения хромосом или сестринских хроматид по дочерним клеткам. В том случае, когда мутагенное действие затрагивает весь аппарат деления, предотвращая деление клетки, происходит кратное гаплоидному увеличение числа хромосом ($3n$, $4n$, $5n$ – *полиплоидия*). Если это касается отдельных хромосом, то может возникать избирательное их увеличение (*трисомия*, *тетрасомия*) или уменьшение (*моносомия*) и это оценивается как *анеуплоидия* ($2n+1$, $2n+2$, $2n-1$ и т.д.).

Кроме типа генетического повреждения, чрезвычайно важна его локализация. Мутации могут происходить и в половых и в соматических клетках. Те из них, которые локализируются в половых клетках, передаются в следующие поколения и обнаруживаются во всех клетках потомков, ставших их носителями. Соматические мутации обнаруживаются только в потомстве соответствующей мутантной клетки, что приводит к «*мозаичности*». Фенотипические последствия в таком случае могут проявляться тогда, когда эти мутации препятствуют осуществлению специфических функций, свойственных данным мутантным клеткам. В 1901 г. Г. де Фриз впервые высказал предположение, что опухоли – это результат мутаций в соматических клетках.

В среднем частоту мутаций у человека оценивают в 1-2 на 100 тыс. гамет. Она различна для разных форм (геномные, хромосомные, генные) и вариантов (транслокация, делеция и т.д.), зависит от выборки (материал исследования), что затрудняет определение достоверной величины. С учетом общего количества ДНК у человека в гаплоидной клетке ($3,0 - 3,5 \times 10^{-12}$ г) и количества пар нуклеотидов ($3 - 3,5 \times 10^9$) посчитано, что на одну половую клетку приходится 17,5 спонтанных мутаций. Это число очень велико и до настоящего времени не дано окончательного объяснения, почему при таком количестве мутаций человеческий род сохраняется. Кроме того, считается, что в течение жизни у 8% индивидов возникают условно летальные мутации, способные вызвать смерть в гомозиготном состоянии.

В зависимости от действия на организм мутации бывают *летальные*, *полумлетальные*, *нейтральные* и *полезные*.

Летальные мутации это такие изменения в генетическом аппарате, которые ведут индивидуума к гибели. В первую очередь летальными являются доминантные мутации в гомозиготном состоянии. Однако ряд рецессивных мутаций, не оказывающих влияния на орга-

низм в гетерозиготном состоянии, может оказаться летальными в гомозиготном (хлорофильные мутации у растений, серповидноклеточная анемия у человека).

При *полуметальной мутации* рецессивные гомозиготы могут какое-то время жить, но затем погибают из-за резко сниженной жизнеспособности (гемофилия и пигментная ксеродерма у человека, отсутствие оперения у кур и т.д.).

Эволюционный процесс связывают с накоплением мутационных изменений, повышающих устойчивость организмов в изменившихся средовых условиях, и такие мутации оцениваются как *полезные*. При определенных средовых переменах нейтральные и даже вредные мутации могут оказаться полезными. Доказано наличие равновесия между процессами возникновения в популяции патогенных мутаций и их элиминации (процесса естественного удаления).

С молекулярных позиций описываются два пути мутагенеза – мишеный и немиченый. Для мишенного мутагенеза характерны прямые взаимодействия мутагенных факторов с ДНК, ведущие к химической модификации оснований, к разрыву фосфодиэфирных связей и т.д. Второй, немиченый путь связан с химической модификацией пула нуклеотидов в клетке, модификацией ферментов репликации ДНК, снижающих их специфичность.

В 1932 г. Г. Миллер предложил классификацию мутаций в зависимости от их *фенотипического эффекта*. Согласно этой классификации выделяют:

- гипоморфные мутации – проявление признака, контролируемого мутантным геном, ослаблено по сравнению с признаком, контролируемым нормальным геном (к этому классу относится примерно половина всех рецессивных мутаций);
- аморфные мутации – признак, контролируемый мутантным геном, не проявляется, т.к. активным является нормальный ген;
- антиморфные мутации – признак, контролируемый мутантным геном, противоположен таковому, контролируемому нормальным геном (к этому типу мутаций относятся доминантно наследуемые признаки и болезни);
- неоморфные мутации – признак, контролируемый мутантным геном, иного качества по сравнению с таковым, контролируемым нормальным геном;
- гиперморфные мутации – признак, контролируемый мутантным геном, выражен сильнее такового, контролируемого нормальным геном (у гетерозиготных носителей генов хромосомной нестабильности частота рака в 3 - 5 раз выше, чем в норме).

Как отмечалось, факторы, способные вызвать индуцированные мутации, подразделяются на *физические, химические и биологические*. К физическим факторам относятся радиоактивное и ультрафиолетовое

излучения. Химические вещества окружают современного человека как никогда ранее: химические производства, бытовые химические вещества, медикаменты, косметика и др. Биологическими мутагенами считаются вирусы.

Основными положениями, интерпретирующими механизмы *радиационного мутагенеза* являются:

- квант энергии, передаваемый ионизирующим излучением или радиоактивными частицами, может вызвать разрыв любых связей ДНК (водородных, гликозидных, сахаро-фосфатных, отщепление азотистых оснований);
- кроме прямого действия имеется действие опосредованное через активные радикалы, возникающие в тканях вследствие ионизации (OH^- , H^+ , H_2O_2 , HO_2) и выступающих как химические мутагены;
- различные ткани имеют разный порог чувствительности к радиоактивным воздействиям и различную поглощающую способность; чувствительность клеток прямо пропорциональна их митотической активности и обратно пропорциональна дифференцированности клетки;
- небольшие дозы облучения вызывают генные мутации, большие – хромосомные aberrации, возникающие с частотой пропорциональной квадрату дозы.

Ультрафиолетовые лучи вызывают много типов мутаций. На модели ДНК кишечной палочки выявлено, что в 60-65% под их воздействием в генах происходит замена оснований, в 35-40% – делеции одного или нескольких нуклеотидов. Вероятность УФ индуцированных мутаций возрастает при недостаточности ферментов (эндонуклеаза, экзонуклеаза, ДНК-полимераза, лигаза), участвующих в выделении, устранении, замещении димеризированных молекул тимина. Опасности влияния УФ - излучения на гонады нет, так как оно поглощается эпидермисом. Однако оно может индуцировать соматические мутации в клетках кожи и вызвать рак кожи, особенно при определенных заболеваниях с повышенной чувствительностью к УФ - лучам (пигментная ксеродерма, альбинизм, псориаз, фенилкетонурия и т.д.).

Вероятность *химического мутагенеза* определяется тем, что в настоящее время в мире зарегистрировано более 4 млн. химических веществ. В каждодневном пользовании человека находится около 650 тыс., из них более 50 тыс. лекарственных. Первые доказательства данного вида мутагенеза были получены Ауэрбахом и Робсоном из Великобритании в 1942 г, которые индуцировали с помощью *азотистого иприта* мутации у мухи дрозофилы. В 1959 г. де Фриз (Freese, 1959) применил *2-аминопурин* как мутаген и предложил объяснение его мутагенного эффекта: *2-аминопурин* включается в ДНК вместо аденина и образует пары с тиминном. При этом возможно ошибочное спаривание с цитозином в ходе репликации ДНК, уже включившей 2-

аминопурин (ошибка репликации), а возможна ошибка при включении аналога в ДНК (ошибка включения). Еще одним аналогом оснований является O_6 -метилгуанин, который способен образовывать пары с тимидином в ходе репликации, вызывая тем самым мутации по типу замен.

К другим широко используемым в эксперименте мутагенам относятся бисульфит натрия, гидроксилламин, азотистая кислота, различные алкилирующие реагенты. Последние способны переносить алкильные группы на биологически важные макромолекулы. Например, Бурнс (Burns, 1987) для алкилирующего мутагена *N*-метил-*N'*-нитро-*N*-нитрозо-гуанидина выявил 167 мутаций по типу замен в гене *lacI* *E.coli*. Таким образом, получено много данных о возникновении мутаций, индуцированных различными факторами.

Спустя 20 лет после открытия этого явления научное общество осознало важность этой проблемы; в 60-е годы было создано «Общество по изучению мутагенов внешней среды»; началось внедрение тестирования медицинских препаратов и бытовых химических веществ на мутагенность, тератогенность, канцерогенность и к началу 80-х годов мутагенная активность обнаружена у 3000 химических веществ.

Доказано, что генетические эффекты химических веществ более разнообразны, чем генетические эффекты радиации. Одни из химических веществ реагируют с парой аденин - тимин, другие с парой гуанин - цитозин; неорганические химические вещества в основном вызывают хромосомные aberrации и геномные мутации, органические – наоборот вызывают генные мутации и редко хромосомные aberrации. Наиболее опасны генные мутации, так как они накапливаются и передаются в поколениях; хромосомные и геномные мутации ведут преимущественно к выкидышам, мертворождениям. К основным группам мутагенных химических веществ отнесены:

- алкилирующие соединения, сходные по своему действию с радиоактивными веществами (в медицине используют цитостатики алкеран, лейкеран, дебикамин);
- азотистая кислота и ее производные, способные вызывать деминирование азотистых оснований ДНК, меняя процесс репликации или нарушая его (в быту это нитриты, нитраты);
- акридиновые красители (представителями являются противомаларийные препараты) связываются с гуанином, вызывая «сдвиг рамки считывания», образование новых кодонов.

Лекарственный мутагенез, тератогенез, канцерогенез. Мутагенная, тератогенная и канцерогенная активность доказана для целого ряда лекарственных веществ.

- Противомаларийные препараты из группы акридиновых красителей, как уже отмечалось, связываются с гуанином ДНК, что

влечет формирование новых кодонов, «сдвиг рамки считывания».

- Противоопухолевые препараты (сарколизин, 5-бромурацил, 5-фторурацил) вызывает замены в парах нуклеотидов ДНК.
- Седатики: мепробамат обнаруживает мутагенный и тератогенный эффект; хлороцизин, хлорпромазин, этаперазин, клозепин, галоперидол, противосудорожные – у длительно получавших их до 90% исследованных лимфоцитов имели тетраплоидный набор хромосом.
- Антиметаболики, среди них антогонисты фолиевой кислоты (аминоптерин, метотрексат), аналоги пуриновых оснований (меркаптопурин, имуран), аналоги пиримидиновых оснований (фторурацил, цитозинарабинозид) имеют выраженное мутагенное действие.
- Цитостатики (винбластин, винкристин) вызывают анеуплоидию и полиплоидию.
- Антибиотики: актиномицин-Д, блеомицин, дауномицин, митомин-С индуцируют хромосомные aberrации; стрептомицин, неомицин, тетрациклин, эритромицин, левомицитин, каномин, неомицин изменяют процесс реализации генетической информации на разных ее этапах. Наибольшую опасность они представляют для беременных женщин. Нарушая синтез белка антибиотики оказывают и тератогенный эффект на развивающийся плод. Тетрациклин хорошо проникает через плацентарный барьер, плохо выводится, до 60% накапливается в плоде.
- Аскорбиновая кислота является умеренным мутагеном, но в первые 4-5 дней беременности 5-6 г. аскорбиновой кислоты могут вызвать выкидыш.

Несмотря на то, что лекарства из 4 и 5 групп являются сильными мутагенами, генетический риск от них для будущего потомства не велик, так как применяются они по жизненным показаниям, а лица, их получающие, редко имеют потомство.

Для выявления мутагенности медикамента его проверка осуществляется на микроорганизмах; для выявления хромосомных aberrаций используются клетки костного мозга и доминантные летали у мышей. При клинических испытаниях изучается частота хромосомных aberrаций и сестринских хроматидных обменов в лимфоцитах леченых больных и получавших плацебо.

Биологические мутагены – это в первую очередь вирусы. Вирусы оспы, кори, ветряной оспы, простого герпеса, эпидемического паротита, саркомы Рауса способны вызывать хромосомные aberrации, а также могут выступать в качестве комутагенов за счет подавления репарационных систем. Вторую группу биологических мутагенов

составляют токсины плесневых грибов, злаков (проросшее зерно). Выявлено, что 5-7 мкг токсинов достаточно, чтобы у 100% получивших их вызвать рак печени. Мутагенным эффектом обладают живые вакцины, сыворотки.

Не менее 80% мутагенов являются канцерогенами, вызывая мутации в соматических клетках.

Мутации в носителях генетической информации лежат в основе одного из вариантов изменчивости, неотъемлемой стороны наследственности (мутационная изменчивость). Другими вариантами изменчивости являются:

- *модификационная* (ненаследственная) изменчивость, зависящая от действия факторов внешней среды. Она обратима, если из среды исключается фактор, который ее вызвал;
- *комбинативная* (наследственная) изменчивость определяется перегруппировкой генов в мейозе, происходящей путем свободного расхождения гомологичных хромосом, а также благодаря случайности встреч гамет при оплодотворении. На основании законов вероятности от одной супружеской пары можно поучит 2^{46} различных генотипов или 64×10^{12} комбинаций генов.

Авария на ЧАЭС поставила жителей Беларуси и других пострадавших регионов в особые, с позиций медицинской генетики, условия. Это определяется повышением уровня радиоактивных воздействий на жителей всей республики; появлением группы людей подвергшихся разовому интенсивному радиоактивному облучению (ликвидаторы, жители 30-и километровой зоны); облучением молодых людей детородного возраста; острым и хроническим облучением беременных. В совокупности с другими факторами качественное изменение экологической среды позволило изначально прогнозировать повышение количества болезней щитовидной железы, онкозаболеваний, наследственных болезней, ускорение старения, что подтверждается в процессе ведущегося наблюдения.

Литература

1. Бочков Н.П., Чеботарев А.Н. Наследственность человека и мутагены внешней среды. – М.: Медицина, 1989. – 270 с.
2. Лильин Е.Т., Богомазов Е.А., Гофман-Кадошников П.Б. Генетика для врачей. – М.: Медицина, 1990. – 255 с.
3. Морозов Е.И., Тарасевич Е.И., Анохина В.С. Генетика в вопросах и ответах. – Мн.: "Университетское", 1989. – 288 с.
4. Мутовин Г.Р. Основы клинической генетики. – М.: Высшая школа, 1997. – 173 с.
5. Фогель Ф., Мотульски А. Генетика человека. – М.: Мир, 1989, т. 1. – 308 с.

6. Фогель Ф., Мотульски А. Генетика человека. – М.: Мир, 1990, т. 2. – 376 с.
7. Victor A. McKusick. The Anatomy of the Human Genome. A Neo-Vesalian Basis for Medicine in the 21st Century. // JAMA, November 14, 2001, Vol. 286, No.18, 2289-2295.

МЕТОДЫ МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

В настоящее время медицинская генетика располагает огромным количеством методов исследования, позволяющих решать подавляющее большинство практических и теоретических вопросов. Ряд из этих методов имеет уже большую историю (генеалогический, цитологический, близнецовый), другие возникли недавно, но получили неопределимое значение, как для теории, так и для практики (иммунологические, ДНК-зондовая диагностика и т.д.).

Генеалогический метод

Генеалогический метод или анализ родословных, являясь одним из первых научных методов исследования в медицинской генетике, позволяет и в настоящее время решать ряд немаловажных вопросов и в частности:

- устанавливать является ли данный признак или заболевание единичным в семье или имеются несколько случаев данной патологии;
- выделять лиц подозрительных в отношении данного заболевания и составлять план их обследования для уточнения диагноза;
- определять тип наследования и выяснять, по какой линии, материнской или отцовской, идет передача заболевания;
- выявлять лиц нуждающихся в медико-генетическом консультировании, определять клинический прогноз для пробанда и его больных родственников с учетом особенностей заболевания и его генетической характеристики;
- разрабатывать план лечения и профилактики с учетом индивидуальных и семейных особенностей заболевания;

- прогнозировать вероятность проявления наследственной патологии в последующих поколениях в зависимости от типа наследования.

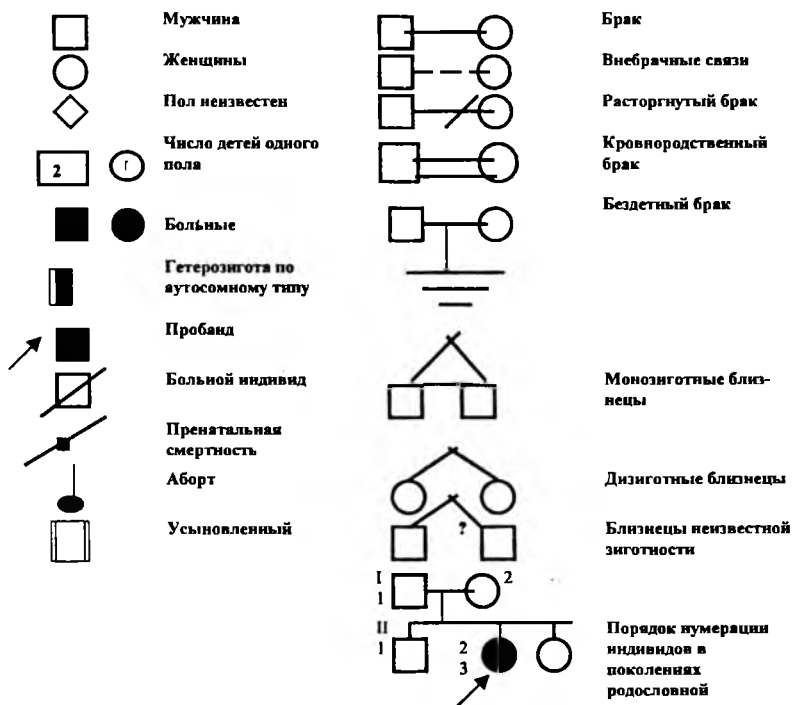
Основу генеалогического метода составляет анализ родословных таблиц, для формирования которых Г. Юст (1931) предложил, используемые и в настоящее время, условные обозначения (Рис. 2). Как вам известно, каждая горизонтальная строка таблицы обозначает одно поколение и слева нумеруется римской цифрой, а индивиды данного поколения - арабской. Исходным лицом при формировании родословной таблицы является больной или другое лицо, несущее наследственный признак. Этот человек именуется *пробандом* или *пропозитом*. Читается родословная с пробанда. В конце родословной дается письменное приложение (легенда). В легенде отражаются: а) анамнестические данные; б) данные клинического и других методов исследования; в) данные о результатах личного осмотра родственников пробанда; г) данные о сопоставлении личного осмотра родственников и самого пробанда; д) данные о родственниках, живущих в отдалении, полученные анкетным методом; е) заключение о типе наследования изучаемой болезни или признака; ж) другие необходимые сведения. На основании генеалогического исследования можно сделать заключение о характере признака (наследственный или нет); о типе наследования; о зиготности пробанда (гомозиготный или гетерозиготный); о степенях *пенетрантности* и *экспрессивности* патологического гена (*пенетрантность* – процент фенотипического проявления патологического гена среди всего количества его носителей; *экспрессивность* – фенотипическая интенсивность проявления наследственного признака – термины введены в обиход в 1926 г. О. Фогтом и Н.В. Тимофеевым - Ресовским).

Выделяют пять основных типов наследования.

Аутосомно-доминантный тип. При данном типе наследования признак проявляется в гетерозиготном состоянии, в гомозиготном является летальным. Доминантное наследования характеризуются тем, что:

- заболевание передается из поколения в поколение без пропусков (кроме случаев новых мутаций);
- риск рождения больного ребенка, при наличии заболевания у одного из родителей, составляет 50%;
- у больного индивида болен один из родителей (исключая случаи новых мутаций);
- оба пола поражаются с одинаковой частотой.

Рис. 2. Символы, используемые при составлении родословной (Г.Р. Мутовин, 1997)



Аутосомно-рецессивный тип. При аутосомно-рецессивном наследовании признак проявляется только в гомозиготном состоянии (за исключением случаев, когда аллельный ген инактивирован по какой-то иной причине). Особенности наследования заключаются в следующем:

- родители пробанда здоровы, но аналогичное заболевание может обнаруживаться у родных, двоюродных, троюродных сибсов пробанда – заболевание прослеживается по горизонтали;
- у больного родителя рождаются здоровые дети;
- риск рождения больного ребенка равен 25%;
- в случае кровно-родственных браков наблюдается увеличение числа заболеваний в родословной.

X - сцепленный рецессивный тип. При X - сцепленной передаче признак наследуется только от матери и проявляется у особей

мужского пола. Особенности наследования, сцепленного с полом, являются:

- заболевание наблюдается у мужчин-родственников пробанда по материнской линии;
- сыновья никогда не наследуют заболевание отца;
- у больного отца все его дочери здоровы и являются гетерозиготными носителями мутантного гена;
- если женщина является гетерозиготным носителем мутантного гена, то половина ее сыновей больны, а все дочери здоровы, но половина из них являются гетерозиготными носителями мутантного гена.

X - сцепленный доминантный тип. Признак передается и от отца, и от матери, болеют особи того и другого пола. Особенности данного типа наследования являются:

- у больного пробанда обязательно болен один из родителей;
- у больного отца все дочери больны, а сыновья здоровы;
- у больной матери равно вероятно рождение больной дочери и больного сына;
- больных женщин в 2 раза больше, чем больных мужчин.

Описанные типы наследования относятся к моногенным. Величина генетического риска для детей пробанда при моногенных типах различна и зависит от характера наследования (Таблица 1).

Мультифакториальный (полигенный) тип. Критерии полигенного наследования были описаны в 1969 г. К. Картером и дополнены в 1989 г Ф. Фогелем и А. Мотульски. При данном типе наследования признак обусловлен несколькими генами и проявляется при их совокупности. Его особенностями являются:

- сегрегация в семьях, хотя при этом нет четкой модели наследования;
- чем выше степень родства с больным пробандом, тем выше риск заболевания;
- чем больше в семье больных родственников, тем выше риск заболевания (родители пробанда здоровы – риск заболевания 5 – 10%, болен один из родителей – риск заболевания 10 – 20%, больны оба родителя – риск заболевания 40%);
- чем тяжелее протекает заболевание у пробанда, тем выше риск для его родственников;
- чем чаще заболевание проявляется у одного пола, тем выше его риск для редко поражаемого пола;
- чем больше генов обуславливают заболевание, тем выше его риск;
- если доля больных sibсов в семьях с одним больным родителем в 2,5 раза выше, чем доля больных sibсов в семье со здоровыми

родителями, то имеется основание предполагать полигенное наследование;

- конкордантность признака при полигенном наследовании у монозиготных близнецов превышает таковую у дизиготных в 4 раза.

Кроме того, проявление признака при полигенном наследовании находится в связи с рядом других обстоятельств: средовое окружение; характера переходных форм; частоты болезни в популяции – степень риска для родственников больного выше, если такое заболевание встречается реже в популяции.

Таблица 1. Величина генетического риска для детей пробанда

<i>Тип передачи</i>	<i>Величина генетического риска в %</i>
Аутосомно-доминантный	50%
Аутосомно-рецессивный	0,0001%
Х - сцепленный рецессивный: поражен муж поражена жена	дочери носители, сыновья здоровы дочери носители, 50% сыновей больны
Х - сцепленный доминантный: поражен муж поражена жена	50% дочери больны, сыновья здоровы 50% независимо от пола
Мультифакториальный	до 10 %
Фенокопия	общепопуляционный риск (не более 5%)
Хромосомные aberrации	носители обычно неспособны к воспроизводству, в других случаях 50 %

В качестве редких типов наследственной передачи описываются:

голландрическое наследование – передача признака, ген которого находится в Y- хромосоме (ушной гипертрихоз, синдактилия, фактор дикобраза и др.), такие свойства передаются от отца к сыну;

наследование, ограниченное полом – в данном случае, в отличие от сцепленного с полом наследования, пенетрантность и экспрессивность гена модифицируется мужскими или женскими гормонами;

дигибридное (полигибридное) наследование имеет место в случае, когда два или более генов, определяющих признак, находятся в разных хромосомах и при образовании гамет они могут комбинироваться независимо.

Цитогенетический метод

Начало цитогенетическому методу, позволяющему исследовать структуру и количество хромосом в клетках человека, было положено британскими учеными Д. Тيو и А. Леваном, С. Фордом и Д. Хамертоном в 1956 – 1959 гг. Ими было доказано, что диплоидные клетки человека содержат 46 хромосом; описаны заболевания, обусловленные нарушением числа половых хромосом (синдромы Кляйнфельтера, Тернера, трипло-Х). В 1960 г. в Денвере (США) была принята первая классификация хромосом. Все аутосомы получили порядковые номера и были подразделены на 7 групп: А (1-3 пары), В (4,5), С (6-12), D (13-15), Е (16-18), G (21,22). В 1963 г. на конференции цитогенетиков в Лондоне, в 1966 г. на III Международном конгрессе в Чикаго денверская классификация модифицировалась, а окончательный характер приобрела после утверждения на Международной конференции цитогенетиков в 1971 г. (Париж). Парижская номенклатура хромосом унифицировала описание линейной структуры каждой хромосомы. Каждая хромосома стала рассматриваться как непрерывная совокупность сегментов, независимо от их окраски. Первоначально было идентифицировано около 320-и сегментов. Плечи хромосом стали обозначаться латинскими буквами: р – короткое, q – длинное. Плечи разделены на районы, границами которых служат регулярно наблюдаемые четкие морфологические маркеры. Районы подразделяются на сегменты – участки, четко отличающиеся по интенсивности окраски от соседних. Районы и сегменты нумеруются арабскими цифрами в направлении от центромеры к теломере, отдельно для каждого плеча. Например, запись 7p23 означает: короткое плечо хромосомы 7, район 2, сегмент 3. Введение единой системы описания хромосом позволило создать и единую номенклатуру хромосомных аномалий [список признаков долей клеток с нормальным и измененным кариотипом: 46, XX/ 47, XXX (50%/50%)].

2. Добавочная хромосома обозначается знаком «+», например, 47, XX +21 – кариотип с добавочной 21 хромосомой.
3. Утрата хромосомы или ее части обозначается символами «-» или «del», например, 46, XX, 5p- или 46, XX, del 5 (p13) – синдром «кошачьего крика».
4. Транслокация – t (в случае несбалансированной транслокации), например, 46, XX, t(14,21) – транслокация между 14 и 21 хромосомами.
5. Реципрокная транслокация – гер /46, XX, гер 2, 5 (q21; q31) – транслокации сегментов длинных плеч 2 и 5 хромосом/.

6. Изохромосома – i. Например, 46, X, i(Xq) – в наличии имеются два длинных плеча X-хромосомы и разделены центромерой.
7. Инверсия – inv. /46, XX, inv(3) (p25; q 21) – участок 3-й хромосомы, расположенный между сегментами p25 и q21, инвертирован./
8. Инсерция – ins. /46, XX, ins(16) (p12) – вставка на коротком плече 16-й хромосомы./
9. Дупликация – dup. /46, XX, dup(3) (q21) – дупликация на длинном плече 3-й хромосомы./
10. Кольцевая хромосома – r. /46, XY, r(11) – кольцевая 11-я хромосома./
11. Робертсоновская транслокация – rob.

Цитогенетическое исследование может проводиться в двух вариантах: исследование полового хроматина и исследование кариотипа клетки.

Исследование полового хроматина. Как известно, в клетках женских организмов одна X - хромосома в интерфазе инактивирована, находится в спирализованном состоянии и при окраске клеток ядерными красителями определяется у ядерной оболочки в виде глыбки (половой хроматин, тельце Барра). Обычно тельце Барра на единицу меньше, чем половых X-хромосом в кариотипе, что позволяет использовать эту методику в клинико-лабораторной диагностике. Исследование полового хроматина проводится при:

- любом нарушении дифференциации пола у детей и взрослых;
- подозрении на синдром Шерешевского-Тернера;
- первичной аменорее, недоразвитии вторичных половых признаков, задержанном или преждевременном половом развитии, сочетающихся с умственной отсталостью или своеобразным психическим дефектом, а так же у матерей имеющих детей с аномалией половых хромосом;
- у мужчин страдающих бесплодием, недоразвитием вторичных половых признаков, женоподобным телосложением (с умственной отсталостью или без нее);
- необходимости внутриутробного определения плода в семье отягощенной заболеваниями, сцепленными с X - хромосомой.

При окраске ядер клеток акрихин-ипритом и использовании флуоресцентного микроскопа возможно выделение Y-хромосомы, флуоресцирующей на краю ядра или несколько выступающей за его пределы.

Исследование кариотипа клетки (кариотипирование). Этот процесс осуществляется при более сложных методах получения материала, его подготовки, окраски хромосом и их изучения. Чаще всего

хромосомы исследуют в лейкоцитах периферической крови, хотя возможно их исследование в клетках спинного мозга, опухолей, эмбриональной ткани, пунктате лимфатических узлов, селезенки, хорiona, мейотических клетках половых желез. Возможны прямое и непрямое исследования хромосом. При прямом методе свежий материал (клетки костного мозга, опухолей, эмбриональных тканей, клетки хорiona, пунктата лимфатических узлов, селезенки и т.д.) подвергается соответствующей обработке и изучению сразу же после его получения. При методе непрямого исследования материал (лимфоциты, клетки амниотической жидкости, фибробласты) предварительно культивируется на питательных средах, а потом подвергается необходимой подготовке, конечным этапом которой является окрашивание препарата и микроскопирование. Существуют способы простой и дифференциальной окраски препаратов.

*В случае *простой* окраски и использования лимфоцитов, из вены берется 10 мл крови в пробирку с добавленным туда раствором гепарина, пробирка помещается в холодильник на 1 час. После оседания форменных элементов из пробирки отсасывается плазма, а клетки помещаются в питательную среду 199 или Игла в соотношении 1:1,5. Для стимуляции деления лимфоцитов в культуру добавляют фитогемагглютинин (0,1 на 10 мл смеси) и 100 ЕД пенициллина на 1 мл смеси, последняя помещается в термостат на 48 или 72 часа при температуре 37 °С. За 6 часов до конца инкубации в культуру добавляют колхицин (0,5 мкг/мл), обрывающий деление лимфоцитов на стадии метафазы. Спустя 2 - 4 часа смесь 5 мин центрифугируется со скоростью 800 - 1000 об/мин, к осадку добавляют 5 мл 0,95% раствора цитрата натрия или 0,56% раствор хлорида калия, подогретых до 37° С, и культура вновь центрифугируется при тех же оборотах 5 - 7 мин. Последний этап этой операции - фиксация клеток (смесь этилового спирта и ледяной уксусной кислоты) и окраска ядерными красителями (2% раствор ацетоорсеина, раствор Гимза и др.). На препарате хромосомы изучаются визуально или фотографируются.

После 1956 г. было предложено много новых вариантов окраски хромосом – *дифференциальное окрашивание*. В 1968 г. Касперсон Т. с сотрудниками впервые показали возможность идентификации хромосом по поперечной исчерченности, видимой во флуоресцентном микроскопе при обработке клетки акрихин-ипритом, за чем последовали предложения других вариантов окраски. На указанной ранее Парижской конференции по стандартизации и номенклатуре хромосом человека было сделано заключение о том, что все методы дифференциальной окраски выявляют в принципе одни и те же структуры, но каждый из них специфичен в отношении определенных хромосомных сегментов. В классификацию и описание вошли обозначения сегментов хромосом по методам их окраски:

Q - сегменты – участки хромосом, флуоресцирующие после окраски акрихин-ипритом, преимущество метода заключается в четком выделении Y-хромосомы;

G - сегменты выделяются при окрашивании красителем Гимза в сочетании с процедурами адсорбирования красителя на хромосомах (Q - и G - сегменты идентичны);

R - сегменты располагаются между двумя предыдущими и выделяются методом обратного окрашивания после тепловой денатурации, при этом методе окраски хорошо выделяются теломерные районы хромосом;

C - сегменты (конститутивный гетерохроматин) выделяется в прицентромерных районах хромосом, а возможность оценить конститутивный гетерохроматин лежит в основе описания хромосомного полиморфизма у людей;

T - сегменты расположены в теломерных районах хромосом.

Считается, что разница в окраске участков хромосом, выявляемая этими методами, обусловлена структурой ДНК, содержащейся в хромосоме. Предполагается, что Q - сегменты соответствуют участкам ДНК богатым аденин - тиминном; R - сегменты – гуанин - цитозинном (Ф. Фогель, А. Мотульски, 1989). На основании методов дифференциального окрашивания и была составлена номенклатурная схема хромосом, принятая Парижской конференцией 1971 г.

Кариотипирование позволяет диагностировать все варианты хромосомных аномалий и его целесообразно проводить:

- у всех лиц с выявленной патологией полового хроматина;
- у детей с множественными пороками развития;
- при олигофрении в сочетании с чертами внутриутробного дисгенеза или врожденными пороками развития, или врожденным физическим недоразвитием, гипогенитализмом;
- у женщин, страдающих повторными спонтанными абортами, имеющих в анамнезе мертворожденных детей или детей с пороками развития (обследованию подлежат и их мужья);
- у родителей умерших детей с множественными врожденными пороками развития или установленным хромосомным синдромом;
- у сибсов пробанда и других родственников детородного возраста в случае выявления структурной перестройки у пробанда и сбалансированного носительства транслокации или инверсии у матери или отца;
- для определения кариотипа плода у женщин с высоким риском рождения плода с хромосомной патологией.

Биохимические методы

В клинической практике ведущее место среди всех генетических методов исследования занимают биохимические. Это связано в первую очередь с преобладанием среди наследственной патологии болезней, обусловленных нарушением обмена веществ. Нашей задачей является знакомство с общими принципами биохимической диагностики наследственной патологии. Подробное изучение различных методов осуществляется на циклах неорганической и органической химии, биохимии и при прохождении специализаций по лабораторно-клинической и биохимической диагностике заболеваний.

Обобщенно биохимические методы могут быть подразделены на качественные, которые указывают на наличие или отсутствие определенного вещества в организме, и количественные, определяющие количество исследуемого вещества в организме.

На первых этапах обследования, при подозрении наследственной патологии чаще используются качественные методы. Они же чаще являются и методами биохимического скрининга: пробы Фелинга (на фенилкетонурию), Альтгаузена (гликогенозы), Бенедикта (галактоземия, фруктоземия), микробиологический тест Гатри (фенилкетонурия и другие аминокислотопатии) и т.д. В качестве исследуемого материала при этих пробах используются кровь, моча.

Примером качественного метода диагностики является выявление фенилкетонурии, заболевания при котором фенилаланин не превращается в тирозин, а превращается в фенилпировиноградную кислоту, которая, в свою очередь – в фенилмолочную, фенилуксосную кислоты и фенилацетилглютамин. На наличие этих производных в моче больных указывает изменение ее окраски при добавлении хлорида железа (FeCl_3) – качественный метод. Однако окончательное биохимическое подтверждение основывается на определении количества фенилаланина в сыворотке крови или активности фенилаланин-4-гидроксилазы, что возможно при использовании количественных методов.

В качестве количественных методов, для уточнения характера и степени выявленных изменений, на втором этапе исследований используются методы аналитической химии и молекулярной биологии. С их помощью возможно:

- количественное определение метаболитов, путей их превращений, степени накопления;
- прямое измерение концентрации, физико-химических качеств измененных белков;
- исследование мутантных белков с помощью нагрузочных проб мечеными ингредиентами и гибридизации соматических клеток;

- исследование структуры мутантных генов методами рестрикционного анализа и т.д.

Большим шагом вперед в диагностике нарушений обмена веществ, стало внедрение в практику методов жидкостной и газовой хроматографии, флюорометрических и радиоиммунологических методов.

Биохимические методы трудоемки, порой требуют дорогостоящего оборудования, поэтому могут внедряться в крупных медико-генетических лабораториях, консультациях. Образцы материалов (кровь, моча или фильтровальные диски, пропитанные ими) доставляются туда нарочными или по почте.

Как отмечено в начале раздела, на основе биохимических методов создаются *просеивающие (скрининг) программы*.

Программы скрининга заключаются в целенаправленном исследовании определенных групп (пациенты психиатрических учреждений, дети, страдающие хроническими легочными заболеваниями – группа риска по муковисцерозу и т.д.) или контингентов (все новорожденные). Для реализации таких программ необходимо чтобы заболевания встречались достаточно часто, имелись экономически доступные методы их диагностики и лечения. Просеивание обычно осуществляется в два этапа. На первом этапе используются качественные и полуколичественные методы, с помощью которых обследуется весь намеченный контингент. На втором этапе с помощью количественных методов обследуются лица с измененными качественными показателями. Наиболее соответствующими для скрининга заболеваниями в настоящее время считаются фенилкетонурия (частота 1:10000), гипотиреоз (1:4500), адено-генитальный синдром (1:5000), дефекты нервной трубки (частота от 1: 200 до 1: 1500).

Новая эра в неонатальном скрининге была открыта с появлением *тандемной масс-спектрометрии*, технологии, существенно улучшающей скрининг и расширяющей список скринируемых нарушений, поддающихся лечению и ранее не диагностируемых скрининг-программами. Создание методик исследования ДНК в образцах крови по Гатри сделало возможным проведение молекулярного скрининга. Скрининг широко распространился в мире, но единая программа для всей страны была принята только в Японии. В отдельных странах проводился или проводится скрининг матерей с повышенным риском аномалии хромосом (беременные женщины после 35 лет), аутосомно-рецессивного носительства болезни Тея-Сакса, серповидноклеточной анемии, β-талассемии.

У нас в республике внедрена в основном программа по фенилкетонурии, в ряде роддомов исследуется альфа-фетопротеин (дефект нервной трубки).

Если обобщить изложенное, то биохимические методы могут быть использованы в ситуациях, когда необходимо осуществлять:

- диагностику болезней обмена веществ;
- дифференциальную диагностику схожих по фенотипу заболеваний;
- выявление гетерозиготных носителей;
- пренатальную диагностику (исследование амниотической жидкости, крови плода);
- проведение "скрининг" программ;
- контроль в процессе лечения больных.

Клиническими же показаниями для направления пациента на биохимическое исследование является наличие у него:

- умственной отсталости;
- нарушений психического статуса;
- нарушений физического развития (у детей), деформаций костей, тугоподвижности суставов, снижения слуха, зрения;
- судорог, мышечной гипотонии, гипертонии, нарушений координации, гипотонии, гиперпигментации;
- непереносимости отдельных пищевых продуктов и лекарственных средств; нарушений пищеварения: рвота, диарея, жирный стул; гепато-спленомегалии;
- почечно-каменной болезни (у детей); необычного цвета и запаха мочи;
- гемолитической анемии.

Помимо непосредственно биохимических методов широкое применение в медицине получили иммунологические, молекулярно-цитогенетические и молекулярно-биологические методы.

Иммунологические методы

Иммунологические методы применяются в тех случаях, когда имеет место подозрение на наследственные и приобретенные иммунодефицитные состояния: дис- и агаммаглобулинемия, атаксия-теангизктазия, СПИД и др. Они позволяют выявлять антигенную несовместимость матери и плода, устанавливать отцовство, определять предрасположенность к болезням. С помощью иммунологических методов возможно проведение анализа гамма-глобулинов, определение количества Т- и В-лимфоцитов, комплимента, HLA-антигенов в крови и т.д. Эти методы подробно изучаются на циклах микробиологии, иммунологии, инфекционных болезней.

В основе всех методов молекулярно-генетической диагностики наследственных болезней лежит технология рекомбинантных ДНК или генная инженерия. Создание геной инженерии стало возможным после того, как генетики достаточно глубоко изучили свойства нуклеиновых кислот и ферментов, участвующих в их синтезе. Основопологающим, по заключению академика Н.П.Бочкова (1997), для ее создания явился ряд теоретических выводов. В частности:

1. Редупликация ДНК осуществляется конвариантно – вновь синтезируемая цепь нуклеиновой кислоты является комплементарной "старой" цепи.
2. При нагревании до 60-95⁰С или при воздействии основаниями двухцепочечная молекула ДНК превращается в одноцепочечную форму. Этот процесс называется денатурацией ДНК. При понижении температуры или восстановлении рН среды до физиологического уровня происходит воссоединение комплементарных нитей в двухцепочечную молекулу. Этот процесс называется ренатурацией или отжигом ДНК.
3. Молекула ДНК может быть "разрезана" в строго определенных местах соответствующими ферментами-рестриктазами (эндонуклеазами), которые получают из разных видов микроорганизмов.
4. С помощью ферментов ДНК- и РНК-полимераз осуществляется синтез комплементарных цепей на матричной цепи при наличии в растворе нуклеотидов. В случае синтеза одноцепочечной ДНК на основе РНК молекулы необходим фермент, называемый обратной транскриптазой или ревертазой.
5. Концы молекулы ДНК могут быть соединены друг с другом с помощью фермента ДНК-лигазы. Это позволяет создавать рекомбинантные молекулы ДНК, т.е. происходящие из двух организмов.

В медицинской генетике геной инженерия позволила вести клонирование ДНК; создавать ДНК- библиотеки; 3) создать ДНК-зонды; 4) использовать полимеразную цепную реакцию в разработке диагностических и терапевтических генетических технологий. В практику медицинских генетиков все шире внедряются такие молекулярные методы, как блоттинг по Саузерну; рестрикционное картирование; секвенирование ДНК; выявление мутаций путем просеивающих подходов; Нозерн блоттинг (регистрация мРНК); направленный мутагенез и т.д. Благодаря молекулярным методам стала возможной диагностика геной мутаций.

Прямая диагностика мутаций основывается на использовании нескольких методов:

- определении нуклеотидной последовательности (секвенирование);
- аллельспецифической гибридизации с синтетическими олигонуклеотидными зондами;
- химическом и ферментативном расщеплении ДНК в местах неправильных сшивок оснований;
- регистрации изменения электрофоретической подвижности мутантных молекул ДНК;
- трансляции белкового продукта *in vitro*.

Косвенное выявление мутаций применяется в тех случаях, когда нуклеотидная последовательность еще неизвестна и вместе с тем имеется информация об относительном положении гена на генетической карте, т.е. речь идет о диагностике с помощью метода сцепления генов.

С помощью ДНК-зондовой диагностики стало возможным у конкретных семей маркировать как нормальные, так и патологические гены, определять их наличие у представителей этой родословной, осуществлять пренатальную диагностику. Кроме того, с ее помощью медицина приблизилась к диагностике заболеваний, для которых не известны ни мутантные гены, ни первичные биохимические дефекты.

Молекулярно-генетические методы применяются и в цитогенетике для диагностики незначительных аномалий в хромосомах или для выявления числа определенных хромосом в интерфазных клетках. Для этого используется флюоресцентная гибридизация ДНК *in situ* с соответствующими зондами, выявляющими заданный участок хромосомы.

Разработка молекулярно-генетических методов диагностики наследственных болезней временно "отодвинула" интерес к биохимическим методам, но вскоре стало ясно, что в большинстве случаев они дополняют друг друга, поскольку молекулярно-генетически описывается генотип, а биохимически – фенотип. А болезнь – это, в конечном счете, фенотип (Н.П. Бочков, 1997).

Близнецовый метод

Близнецовый метод предложен был английским ученым Ф. Гальтоном (1876) для определения роли наследственности и среды в развитии психических свойств человека. Основательное применение в генетике он приобрел после того, как были разработаны методы различения мозиготных и дизиготных близнецов. Первые происходят из одной яйцеклетки, оплодотворенной одним сперматозоидом. После деления зиготы на два зародыша, каждый из них приобретает 100% набор идентичных генов. Дизиготные близнецы рождаются вследст-

вие одновременного оплодотворения двух и более яйцеклеток. Они являются сибсами, имеют 50% общих генов. Частота рождения близнецов составляет 1:86–1:88 новорожденных, из них примерно 25% монозиготных. Для диагностики моно-, дизиготности разработано множество методов. Перечислим некоторые из них:

- фенотипический метод Г. Сименса (1924) основывается на анализе пигментации, формы волос и особенностей волосяного покрова, формы ушных раковин, других частей тела, пальцевых узоров и т. д.;
- анкетный метод, предложенный В.М. Полонским и Е.Г. Лильным (1974), основывается на определении зиготности по полученным ответам обследуемых и их родителей на специальные вопросы;
- иммунологический: исследуются эритроцитарные изоантитела, обладающие 100% пенетрантностью (группы крови системы АВО, MN, резус и др.), сывороточные белки;
- дерматоглифическое исследование;
- перекрестная пересадка кожи близнецов (трансплантантный метод) и др.

Наиболее надежным методом выявления монозиготных близнецов является сравнение по большому количеству генетических признаков, имеющих большую пенетрантность (пол, окраска глаз, группы крови, белки сыворотки крови, ЭЭГ и др.); наиболее достоверным методом считается трансплантантный. Информативность метода выражается в возможности оценки влияния наследственных и средовых факторов на течение того или иного заболевания, прогнозирования проявления того или иного признака (Таблица 2). В настоящее время в медицине, в сравнении с описанными ранее методами, близнецовый метод имеет преимущественно теоретическое значение.

Таблица 2. Частота заболевания обоих близнецов при некоторых видах патологии (Лильин Е.Т. и др., 1990)

Болезнь	Частота заболевания второго близнеца	
	Монозиготный	Дизиготный
Корь	98%	94%
Коклюш	97%	93%
Паротит	82%	74%
Туберкулез	67%	23%
Ревматизм	47%	17%
Сахарный диабет	65%	18%
Эпилепсия	67%	3%
Шизофрения	69%	10%
Олигофрения	70%	5%

Популяционный метод

Популяционно-статистический метод позволяет изучать генетическую структуру популяции, ее генофонд, факторы и закономерности, обуславливающие его сохранения и его изменения при смене поколений. Изучение особенностей распространения наследственных болезней составляет основу прогнозирования состояния генофонда последующих поколений. Изучение частот генотипов и миграции генов в различных популяциях расширяет наши знания о степени гетерозиготности и полиморфизма у человека. Известно, что в гетерозиготном состоянии находится значительное количество рецессивных аллелей, а от частоты последних зависит развитие различных наследственных заболеваний, доля которых возрастает в замкнутых обществах или при заключении родственных браков. Если популяция является большой и открытой, где распространены свободные браки, то наследование не меняет в ней частоты аллелей. Статистический анализ частоты аллелей позволяет проводить закон Харди – Вайнберга. Согласно ему сумма частот аллелей одного гена в генофонде является постоянной величиной ($p + q = 1$). Сумма генотипов аллелей данного гена также постоянная величина ($p^2 + 2pq + q^2 = 1$). При этом q является частотой рецессивной аллели «а», которая в свою очередь является корнем квадратным из числа рецессивных гомозигот «аа»; p – частота доминантной аллели «А» составляет $p = 1 - q$. Число же гетерозигот равняется $2pq$.

За исключением монозиготных близнецов, среди людей невозможно найти генетически одинаковых лиц, однако у близких родственников прослеживается общность генов:

I степень родства (дизиготные близнецы, родные братья и сестры, родители и их дети) – 50% общих генов;

II степень родства (двоюродные братья и сестры, дедушки, бабушки и их внуки, тети, дяди и их племянники) – 25% общих генов;

III степень родства (троюродные братья и сестры, прабабушки, прадедушки и их правнуки) – 12,5% общих генов;

IV степень родства (прапрадедушки, прапрабабушки и их праправнуки) – 6,25% общих генов (Ф.Фогель, А. Мотульски, 2000).

Непосредственно в клинике данный метод имеет меньшее значение, чем описанные ранее, однако в вопросах прогнозирования, оценки здоровья нации, формировании социальных, экологических программ он остается базовым.

Пренатальная диагностика

Пренатальная диагностика включает комплекс методов и проводится чаще в 1-2 триместре беременности, т.е. когда, в случае обнаружения патологии, еще можно прервать беременность. На сегодняшний день возможна пренатальная диагностика практически всех хромосомных синдромов и около 100 наследственных болезней, биохимический дефект при которых установлен достоверно. Целесообразность проведения пренатальной диагностики (ПД) определяется:

- наличием вероятности рождения ребенка с тяжелым наследственным заболеванием;
- превышением вероятности риска рождения больного ребенка вероятности осложнений от ПД;
- наличием письменного согласия семьи на прерывание беременности с аномальным плодом.

Показания для проведения ПД могут быть подразделены на *абсолютные и относительные*. Абсолютными показаниями считаются:

1. Наличие структурной перестройки хромосом у одного из супругов, особенно транслокаций, инверсий.
2. Гетерозиготное носительство одинакового патологического гена у обоих супругов или только у матери по генам, сцепленным с X-хромосомой.
3. Наличие у родителей моногенного доминантного заболевания.
4. Возраст женщины свыше 35 лет.
5. Рождение ребенка с синдромом Дауна или другой хромосомной перестройкой, дефектами нервной трубки или другими врожденными пороками развития.
6. Пренатально диагностируемые моногенные заболевания, при наличии ДНК-маркеров: муковисцидоз, миодистрофия Дюшена и Беккера, сцепленная с X-хромосомой умственная отсталость, гемофилия А и В, хорея Гентингтона, миотоническая дистрофия, нейрофиброматоз I типа, недостаточность орнитинтранскарбамилазы, фенилкетонурия, ретинобластома, серповидноклеточная анемия, болезнь Тея-Сакса, альфа- и бета-талассемия, адреногенитальный синдром, гликолипидозы и др.

К относительным показаниям относятся:

1. Осложненное течение беременности – угроза выкидыша, мало- и многоводие, гипотрофия плода.
2. Использование матерью тератогенных лекарственных препаратов во время беременности.
3. Воздействие радиоактивных источников на мать во время беременности.

4. Перенесенные инфекционно-вирусные заболевания в критические периоды беременности.
5. Наследственные и врожденные эндокринопатии у беременной (гипотиреоз, сахарный диабет).

Методы пренатальной диагностики

Методы пренатальной диагностики делятся на неинвазивные и инвазивные, используются для решения различных задач по дородовой диагностике наследственной патологии и дефектов развития в разные сроки беременности.

Ультразвуковое исследование плода может применяться, начиная с 12 - 14 недели беременности. Наиболее информативными являются исследования, проводимые в 18-22 (первое), 25-29(второе), 32-36(третье) недели. В качестве метода первоначального выбора УЗИ назначается всем нуждающимся в ПД женщинам. С помощью УЗИ выявляются: аномалии развития скелета, «заячья губа», «волчья пасть», врожденные пороки сердца, поликистоз почек, микро- и макроцефалия, менигоцеле, пороки развития наружных половых органов, дефекты нервной трубки, клеточная гидрома.

Электро(эхо)кардиография плода. Применяется для диагностики пороков сердца в третьем триместре беременности.

Амниоцентез. Проводится в сроки беременности до 12 и в 16-18 недель с целью получения амниотической жидкости и клеток плода. Полученную амниотическую жидкость подвергают последующему биохимическому исследованию, а клетки плода служат материалом для цитогенетического исследования или ДНК-диагностики.

Современные биохимические и иммунохимические исследования позволяют выявлять в амниотической жидкости и сыворотке крови матери вещества (*маркеры*), концентрация которых в исследуемых средах отражает состояние и развитие плода. К ним относятся *альфа-фетопrotein (АФП)*, *хорионический гонадотропин*, *эстриол*, *17-оксипрогестерон*.

Концентрация АФП исследуется с целью выявления дефектов нервной трубки (*spina bifida*, анэнцефалия), поликистоза почек, омфалоцеле, врожденного нефроза, пороков желудочно-кишечного тракта, дефектов передней брюшной стенки, синдрома Дауна (вместе с определением уровня супероксиддисмутазы). При пороках ЦНС концентрация АФП возрастает, при синдроме Дауна – снижается. Широкомасштабный АФП-скрининг проводится в сроки 16-20 недель беременности.

Повышение концентрации *хорионического гонадотропина* указывает на угрозу выкидыша и синдром Дауна.

Уменьшение концентрации *эстриола* говорит о синдроме Дауна.

Увеличение концентрации *17-оксипрогестерона* свидетельствует о нарушении функции коры надпочечников (адреногенитальный синдром).

Биопсия хориона. Проводится на 8-10 недели беременности. Исследуемым материалом являются нативные клетки и культура клеток тканей хориона. С помощью амниоцентеза и биопсии хориона, после биохимической, цитологической, молекулярно-генетической диагностики могут быть выявлены хромосомные нарушения, более 100 болезней обмена веществ: галактоземия, гликогенозы II, III, IV типа, цитрулинемия, болезнь с «запахом мочи кленового сиропа», метилмалоновая ацидемия, болезнь Тея-Сакса и др.

Кордоцентез. Метод заключается во взятии крови из пуповины плода под ультразвуковым контролем. Проводится в сроки 20-22 недели, может быть использован и для внутриутробного лечения – введения лекарственных веществ.

Фетоскопия и фетоамниография. Помимо выявления видимых снаружи дефектов плода, при данных исследованиях возможно осуществить биопсию кожи плода и плаценты. Проводится во втором триместре беременности.

Предимплантационная диагностика является достижением последних десятилетий. Метод основывается на возможности экстракорпорального оплодотворения яйцеклетки *in vitro*, получении зиготы на стадии 4-х или 8-и бластомеров, извлечении одного из бластомеров и замораживании остальных. Извлеченный бластомер подвергают ДНК-зондовой диагностике на конкретное наследственное заболевание. При нормальных результатах замороженные бластомеры размораживают и имплантируют в матку для их дальнейшего развития *in vivo*.

Литература

1. Бочков Н.П. Молекулярная диагностика и генотерапия наследственных болезней. – «Итернет», 2002.
2. Бочков Н.П., Захаров А.Ф., Иванов В.И. Медицинская генетика. – М.: Медицина, 1984. – 366 с.

3. Дронин М.С. Основы медицинской генетики. – Мн.: "Вышэйшая школа", 1978. – 95 с.
4. Заяц Р.Г., Рачковская И.В. Основы общей и медицинской генетики. – Мн.: Вышэйшая школа, 1998. – 254 с.
5. Лильин Е.Т., Богомазов Е.А., Гофман-Кадошников П.Б. Генетика для врачей. – М.: Медицина, 1990. – 255 с.
6. Морозов Е.И., Тарасевич Е.И., Анохина В.С. Генетика в вопросах и ответах. – Мн.: "Университетское", 1989. – 288 с.
7. Мутовин Г.Р. Основы клинической генетики. – М.: Высшая школа, 1997. – 173 с.
8. Фогель Ф., Мотульски А. Генетика человека. – М.: Мир, 1989, т. 1. – 308 с.
9. Фогель Ф., Мотульски А. Генетика человека. – М.: Мир, 1990, т. 3. – 364 с.

СЕМИОТИКА, ПАТОГЕНЕЗ И КЛАССИФИКАЦИЯ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПАТОЛОГИИ. ГЕННЫЕ БОЛЕЗНИ, ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУППЫ. МУЛЬТИФАКТОРИАЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ, ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУППЫ

Семиотика наследственных болезней

В диагностике наследственных болезней первичную информацию, которая наряду с анамнестическими данными порой является определяющей в постановке диагноза, дает фенотипический анализ. *Фенотипический анализ – это выявление имеющихся признаков отклонения от нормального фенотипа человека.* Признаки фенотипического изменения носят названия "малых генетических признаков", или "стигм", или *симптомов*. Определенное специфическое сочетание симптомов формирует *синдром* – наиболее распространенное обозначение отдельных наследственных болезней, наряду со словом "болезнь".

Синдром - это устойчивое сочетание симптомов в определенной выборке больных. Международная рабочая группа экспертов по врожденным нарушениям морфогенеза рекомендует определять синдром "как комплекс патогенетически родственных врожденных аномалий развития не являющихся следствием одной секвенции или политопного дефекта поля развития" (Spranger et al., 1982). * * * Подробное вопрос

о врожденных аномалиях будет рассмотрен в соответствующем разделе.

Синдромы подразделяют на:

- 1) хромосомные;
- 2) моногенные множественных пороков развития;
- 3) с неустановленным типом наследования;
- 4) ненаследственные.

К последним могут быть отнесены *врожденные пороки развития* (врожденные заболевания). В отличие от наследственных синдромов для врожденных пороков развития характерны:

- ненаследуемость;
- проявление симптоматики с момента рождения;
- стабильность симптоматики;
- частая связь с тератогенными факторами.

Наследственные синдромы могут иметь *эпонимное* название – по фамилии автора или больного (синдром Апера), или *описательное* – в название вносят основные симптомы (acroцефалосиндактилия), или *акронимное* – по первым буквам симптомов определяющих синдром.

Кроме перечисленного в литературе встречаются понятия *спорадические* синдромы, если подобные проявления не встречались ранее в семье; *семейные* – когда в родословной выявляется несколько таких случаев; *уникальные* – неклассифицированные комплексы пороков развития; *синдромы множественных пороков развития* – это комплексы из двух и более сочетаний не индуцированные друг другом в рамках системы. В диагностике синдромов задачей фенотипического анализа является выявления именно специфичности сочетания симптомов. В настоящее время описано более 3,5 тыс. генетических симптомов, "стигм". Наиболее часто встречающиеся симптомы изложены в терминологическом словаре (см. приложение).

Патогенез и классификация наследственных болезней

Учитывая то, что все болезни человека обусловлены или воздействием средовых факторов, или фенотипическим проявлением генетического дефекта, или сочетанием первого и второго факторов вся совокупность заболеваний может быть подразделена на 3 группы:

1. *Сугубо наследственные болезни*. К ним относятся заболевания, детерминированные генными или хромосомными дефектами. Факторы среды в этой группе играют второстепенную роль, они не компенсируют, но могут модифицировать клиническую картину.

2. **Болезни с наследственным предрасположением (мультифакториальные, полигенные болезни).** Здесь, помимо особенностей генотипа, для реализации патологии необходимо участие факторов внешней среды. Характерным является множественность как генетических, так и средовых факторов. Примером являются гипертоническая болезнь, атеросклероз, шизофрения и т.д.
3. **Ненаследственные болезни.** В данной группе наследственные факторы могут определять модификацию течения.

По патогенетическому механизму все болезни подразделяются на заболевания с поражением генетического аппарата и без его поражения. Болезни с поражением генетического аппарата составляют болезни с поражением ДНК половых клеток, болезни с поражением ДНК соматических клеток.

Болезни с поражением ДНК половых клеток представляют хромосомные, моногенные, полигенные (мультифакториальные) болезни.

К болезням и процессам, связанным с поражением ДНК соматических клеток относятся аутоиммунные процессы; злокачественные новообразования; старение; мозаицизм. Н.П.Бочков (1997) приводит следующую статистику распространенности болезней с поражением ДНК:

Тип патологии	Распространенность в %
Генные болезни (более 3500 нозологических форм)	1,0 (среди новорожденных)
Хромосомные болезни (более 100 синдромов)	0,5 (среди новорожденных)
Болезни с выраженной наследственной предрасположенностью	3,0-3,5 (среди детей до 5 лет) 15,0 (среди взрослых)
Генетические соматические нарушения (рак, вторичные иммунодефициты)	Не известна
Несовместимость матери и плода	0,4 (среди новорожденных)

Генные болезни, общая характеристика группы

Заболевания, вызванные генными мутациями, определяют как болезни обмена веществ. Генные мутации могут происходить в генах, ответственных за:

- синтез структурных белков (гемоглобин и др.);
- белков ответственных за транспорт веществ через клеточные мембраны;

- белков-ферментов (энзимов) – наиболее изученный класс заболеваний, имеющих название энзимопатий.

Помимо перечисленного, существуют и другие подходы в классификации наследственных, генных болезней. В частности:

I. По типу наследования:

1. Аутосомно-доминантные болезни: нейрофиброматоз Реклингаузена, невральная амиотрофия Шарко - Мари, синдром Кунан, митоническая дистрофия, семейная гиперхолестеринемия, несовершенный остеогенез, хорей Гентингтона, ахондродисплазия и др.
2. Аутосомно-рецессивные болезни: синдром альбинизма глаза - кожный, синдром Картагенера, муковисцидоз, фенилкетонурия, атаксия - телеангиоэктазия, болезнь Тея-Сакса, адреногенитальный синдром и др.
3. Х-сцепленные доминантные болезни: витамин Д - резистентный рахит, орофациодигинетальный синдром, синдром недержания пигмента и др.
4. Х-сцепленные рецессивные болезни: гемофилия А и В, миодистрофия Дюшена - Беккера, синдромы Леша - Нихана, Лоу, Менкеса, Мартин-Белл и др.

II. По органному и системному типу:

1. Болезни нервной системы: системные дегенерации с поражением мозжечка, пирамидной и экстрапирамидной системы, нервно-мышечные заболевания, факоматозы и т.д.
2. Болезни сердечно-сосудистой системы: семейные формы гиперхолестеринемии, гиперлипопротеидемия и гипертриглицеридемии, семейная недостаточность липопротеиновой липазы, наследственный амилоидоз и др.
3. Болезни органов дыхания: альвеолярный микролитиаз, идиопатический диффузный фиброз легких, изолированный легочной гемосидероз, наследственный спонтанный пневмоторакс, первичная легочная гипертензия, синдром Картагенера, трахеобронхомегалия.
4. Болезни желудочно-кишечного тракта: синдром мальабсорбции, в том числе врожденный дефицит лактазы, непереносимость белка коровьего молока и белка сои, целиакия, врожденная хлоридная диарея, дефицит энтерокиназы и др.
5. Болезни соединительной ткани и скелета: синдром Марфана, ахондроплазия, врожденная косолапость, мукополисахаридозы, муколипидозы, несовершенный остеосинтез, псевдоахондроплазия, синдром Элерса-Данлоса и др.
6. Болезни кожи и ее придатков: ангидротическая и гидротическая эктодермальная дисплазия, врожденная аплазия кожи, вялая кожа, ихтиоз и ихтиозоформные дерматозы, ладонно-

подошвенные кератодерми, пигментная ксеродерма, буллезный эпидермолиз, синдром Блума и др.

7. Болезни почек и мочевыводящих путей: синдром Альпорта, болезнь де Тони-Дебре-Факони, глюко-диабет, гипофосфатемический рахит, наследственный нефрит, несахарный диабет, поликистозная болезнь, почечный канальцевый ацидоз и др.
8. Болезни эндокринных органов: врожденный гипотиреоз, гипопизарный нанизм, адреногенитальный синдром и др.
9. Болезни органов слуха, зрения, половой сферы и др.

III. По этиологии:

1. Болезни с установленным первичным дефектом. По мере совершенствования и развития методов диагностики, число заболеваний с установленным первичным дефектом растет. Согласно каталогу В. Маккьюсика в 1990 г их насчитывалось около 100, в настоящее время – около 400, что составляет 9 – 10% от общего числа описанных генных болезней.
2. Болезни с неустановленным первичным дефектом. На их долю приходится около 90 процентов всех генных болезней.

IV. По виду нарушения обмена веществ. Это наиболее распространенная классификация. Нередко эту группу заболеваний называют энзимопатии или наследственные болезни обмена (НБО). За последние десятилетия описаны более 700 форм НБО, для трети из которых выявлен первичный дефект: выявлена сущность мутации, картирован на хромосомах мутантный ген, определены патохимические нарушения. В данной группе заболеваний выделяют:

1. НБО аминокислот: алкаптонурия, альбинизм, гистидинемия, гомоцистинурия, фенилкетонурия, лейциноз и др.
2. НБО углеводов: галактоземия, гликогенозы, мукополисахаридозы, непереносимость фруктозы и др.
3. НБО липидов: ганглиозиды, гиперлипидемия, гиперхолестеринемия, цереброзидозы, муко- и сфинголипидозы и др.
4. НБ стероидного обмена: адреногенитальный синдром, гипoadьстеронизм, гипотиреоз и т.д.
5. НБО пуринов и пиримидинов: оротовая ацидурия, подагра, синдром Леша-Нихана и др.
6. НБО порфирина, билирубина: синдром Жильбера, Криглер-Найяра, порфирии и т.д.
7. НБ эритрона: анемия Фанкони, гемолитическая анемия, недостаточность глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы и др.
8. НБО металлов: болезнь Вильсона - Коновалова, Менкеса, семейный периодический паралич и др.
9. НБ лимфоцитов и лейкоцитов: недостаточность аденозиндеаминазы, септический грануломатоз и др.

10. НБ транспортных систем почек: болезнь де Тони-Дебре-Фанкони, витамин Д-резистентный рахит, тубулопатии и др.
11. Лизосомные болезни или тезауризмозы (болезни накопления).
12. Пероксисомные или митохондриальные болезни.

Мультифакториальные заболевания, общая характеристика группы

Мультифакториальные болезни (МФБ) оценивают как промежуточный класс болезней – болезней с наследственной предрасположенностью. Частота их значительно выше, чем чисто генетических. Любая их форма дает факт семейного накопления, но этот уровень никогда не достигает величины такого, как при болезнях с менделевским типом передачи. Характер родословной, несмотря на частоту, может иметь черты всех типов передачи.

Семейный риск при МФБ плавающий. Он зависит от числа больных в семье, тяжести заболевания. Мужчины и женщины поражаются с разной частотой при одинаковых заболеваниях. В сравнении с моногенными болезнями менее выражен риск проявления заболевания в случаях кровнородственных браков.

В основе МФБ лежит понятие *пороговости*, означающей, что если сумма генетических и средовых факторов превышает определенный индивидуальный порог, то человек заболевает (Таблица 3).

К мультифакториальным заболеваниям детей относят единичные пороки развития: заячья губа, пороки сердца, мозговые грыжи, генуинную эпилепсию, недифференцированную олигофрению и т.д. У взрослых – это атеросклероз, гипертоническая болезнь, онкологические процессы, болезнь Бехтерева и др.

Несколько в стороне стоят неврологические заболевания из группы хронических прогрессирующих поражений нервной системы: боковой амиотрофический склероз, рассеянный склероз, миастения. Ряд ученых оценивают их как чисто экзогенные (вирусные) болезни, другие – как чисто эндогенные (наследственные). Однако крайние точки зрения не получили однозначного подтверждения.

Например, в группе *бокового амиотрофического склероза (G12.2)* М.А. Могаги выделил три варианта болезни: спорадический классической БАС, семейный и комплекс БАС-паркинсонизм-деменция. Частота БАС составляет 2-5 случая на 100 000 населения. Соотношение мужчин/женщин – 3:2. В США около 30 000 человек болеют БАС, ежегодно регистрируется 5000 новых случаев. Стоимость одного случая 200 000 долларов в год.

Таблица 3. Эмпирический риск при мультифакториальных заболеваниях (Лильин Е.Т. и др., 1990)

Формы патологии	Риск для sibсов (и в отдельных случаях для потомства)
Анэнцефалия	2-5% - после 1 больного
Черепно-мозговые грыжи	10% - после 2 больных
Спинально-мозговые грыжи	15-20% - после 3 больных
Гидроцефалия врожденная (при наличии 1 больного ребенка)	2-3%
Детский церебральный паралич (в спорадических случаях при исключении родовой травмы и моногенных синдромов)	2-3%
Эпилепсия	3-12%
Судороги в детском возрасте с летальным исходом	10%
Умственная отсталость (тяжелые недифференцированные формы)	2,5-5%
Шизофрения: если болен один из родителей;	10%
если больны оба родителя;	40%
в спорадических случаях	12,5-20%
Аффективные психозы	5-10%

Генез спорадических случаев по-прежнему остается загадочным. Обсуждаются моногенные и полигенные формы наследования.

Наследование семейных форм БАС аутосомно-доминантное. Патологический ген картирован на длинном плече 21 хромосомы (21q22.1-q22.2). Выявлено около 30 точечных мутаций в гене ответственным за синтез *Cu/Zn – супероксиддисмутазы*. Предполагается, что это лежит в основе всего последующего каскада биохимических и морфо-функциональных изменений, ведущих к гибели мотонейронов (МН). Помимо указанной патогенетической гипотезы БАС существует еще ряд теорий.

Теория глутаматной эксайтоксичности. Повышение концентрации глутамата (ГМ) вызывает активацию рецепторов для возбуждающих аминокислот: NMDA и не-NMDA. Активация последних ведет к открытию Ca^{2+} и Na^{+} каналов и увеличению потока этих ионов в клетку, что, в свою очередь, запускает каскад протеолитических процессов и нарастание оксидативного стресса. Увеличение ГМ в экстрацеллюлярном пространстве связывают с нарушением синтеза белка

(ЕААТ₂), ответственного за его транспорт. Недавно был выявлен дефект мРНК, нарушающий процессинг и ведущий к формированию неактивного ЕААТ₂. На основании этого предпринимаются попытки разработки тест-систем для ранней диагностики БАС.

Аутоиммунная теория. Базируется на обнаружении в сыворотке больных повышенного содержания антител к различным типам Са²⁺ каналов. При пассаже иммуноглобулинов сыворотки больных в культуру нейрональной ткани показана их токсичность. При введении их мышам, у последних развивалось поражение мотонейронов. Сорным остается вопрос, был ли этот процесс первичным или вторичным.

Теория недостатка или отсутствия нейротрофических факторов (НТФ). К НТФ в настоящее время относят: цилиарный НТФ (CNTF); глиальный НТФ (GDNF); НТФ, выделяемый мозговыми клетками (BDNF); нейротрофины 3,4/5,6 (NT3, NT4/5, NT6) У больных БАС было обнаружено снижение НТФ в разных отделах мозга и выявлен дефект гена, кодирующего CNTF (И.Д. Столяров и др, 1999).

Критериями Мировой ассоциации неврологов в диагностике БАС в настоящее время считаются:

- наличие признаков дегенерации нижних мотонейронов, выявляемое при клиническом (мышечная слабость, атрофии, фасцикуляции), электрофизиологическом или нейроморфологическом исследовании;
- наличие признаков дегенерации верхних мотонейронов, выявляемое клинически (повышенные сухожильные рефлексы, спастичность, патологические пирамидные знаки);
- прогрессирующее распространение признаков поражения мотонейронов на соседние регионы (по длиннику спинного мозга);
- отсутствие электрофизиологических и нейровизуализационных данных о наличии какого-либо другого заболевания нервной системы с поражением нижних и(или) верхних мотонейронов.

Кроме того, выделяется градация по достоверности:

- *достоверный* БАС – наличие признаков поражения верхних и нижних МН на бульбарном уровне, двух и более сегментарных;
- *вероятный* БАС – наличие признаков поражения ВМН и НМН на уровне двух любых сегментов, при этом признаки поражения ВМН должны преобладать;
- *возможный* БАС – наличие признаков поражения ВМН и НМН на уровне одного сегмента или при наличии признаков поражения только ВМН на уровне двух и более сегментов при преобладании признаков поражения НМН над ВМН, или при отсутствии признаков прогрессирования на протяжении 12 мес. достоверного и вероятного БАС;

- *подозрительный* БАС – при наличии признаков поражения НМН на двух и более уровнях.

Расширенно клиника болезни освещена в учебниках и лекциях по неврологии. Следует лишь подчеркнуть, что прогноз при БАС неблагоприятный. Средняя продолжительность жизни с момента обнаружения первых симптомов составляет 3-5 лет. Лечение симптоматическое. В последние годы предпринята попытка использовать антиглутаматные препараты – в частности *рилузол* (разрешен для применению в 23 странах). Считается, что он уменьшает высвобождение ГМ из пресинаптических терминалей. Его использование позволяет, предположительно, увеличить продолжительность жизни больных, но не влияет на прогрессирование мышечной слабости. При работе с такими больными большое внимание необходимо уделять их психологической и социальной поддержке.

Если БАС оценивается как хроническое прогрессирующее генное или мультифакториальное заболевание с дегенеративным типом поражения нервной системы, то *рассеянный склероз (G35)* – в качестве хронического прогрессирующего мультифакториального с воспалительным демиелинизирующим типом поражения нервной системы. В остальном этиологические гипотезы взаимно схожи. Литература по рассеянному склерозу многочисленная, большое внимание заболеванию было уделено белорусскими учеными: профессорами Марковым Д.А., Леонович А.Л., их учениками. В настоящее время в республике эту проблему продолжают разрабатывать профессор Я.Я. Гордеев (Гродно), профессор Н.Ф. Филиппович (Минск). Подробно учебный материал по рассеянному склерозу излагается в курсе лекций по неврологии.

Литература

1. Бердышев Г.Д., Криворучко И.Ф. Генетика человека с основами медицинской генетики. – Киев: Вища школа, 1979. – 447 с.
2. Бердышев Г.Д., Криворучко И.Ф. Медицинская генетика. Учебное пособие для ВУЗ-ов. – Киев: Вища школа, 1990. – 336 с.
3. Болезни нервной системы. Руководство для врачей. Под ред. Н.Н. Яхно, Д.Р. Штульмана. – М.: М, 2001, Т. 1. – 743 с. Т. 2 – 478 с.
4. Бочков Н.П., Захаров А.Ф., Иванов В.И. Медицинская генетика. – М.: Медицина, 1984. – 366 с.
5. Дронин М.С. Основы медицинской генетики. – Мн.: "Вышэйшая школа", 1978. – 95 с.
6. Завалишин И.А., Захарова М.Н. Боковой амиотрофический склероз // Неврологический журнал, N 4, 1998. – С. 4 - 7.

7. Завалишин И.А., Захарова М.Н., Аскарлов Л.Ш. и др. Современные направления в изучении патогенеза демиелинизирующих заболеваний //Ж - л неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, 1997, № 5. – С. 64 - 67.
8. Заяц Р.Г., Рачковская И.В. Основы общей и медицинской генетики. – Мн.: Вышэйшая школа, 1998. – 254 с.
9. Лильин Е.Т., Богомазов Е.А., Гофман-Кадошников П.Б. Генетика для врачей. – М.: Медицина, 1990. – 255 с.
10. Морозов Е.И., Тарасевич Е.И., Анохина В.С. Генетика в вопросах и ответах. – Мн.: "Университетское", 1989. - 288 с.
11. Мутовин Г.Р. Основы клинической генетики. – М.: Высшая школа, 1997. – 173 с.
12. Столяров И.Д., Головкин В.И., Перов А.М., Ильвес А.Г. Современные взгляды на патогенез и подходы к лечению бокового амиотрофического склероза // Неврологический журнал, № 3, 1999. – С. 43- 49.
13. Фогель Ф., Мотульски А. Генетика человека. – М.: Мир, 1989, т. 1. – 308 с.
14. Фогель Ф., Мотульски А. Генетика человека. – М.: Мир, 1990, т. 3. – 364 с.

ХРОМОСОМНЫЕ БОЛЕЗНИ ЧЕЛОВЕКА

Хромосомные болезни (синдромы) – это группа заболеваний, проявляющихся различными аномалиями развития, имеющими врожденный характер и связанных с нарушением структуры или числа хромосом в соматических или половых клетках. В МКБ X эта группа заболеваний отнесена к классу XVII «Врожденные аномалии [пороки развития], деформации и хромосомные нарушения» (Q00-Q99). Хромосомным болезням характерен геномный или хромосомный тип мутаций. При нарушении структуры или числа хромосом в соматических клетках возникающие патологические изменения описываются в литературе как *аутосомные синдромы*, если перестройки коснулись половых клеток – *гоносомные синдромы*.

Общую частоту хромосомных синдромов в популяции оценивают в 1%, относя их преимущественно к спорадическим случаям. Из них приблизительно 25% обусловлено аутосомными трисомиями, 35% – нарушением половых хромосом, 40% – сбалансированной перестройкой хромосом. Из 1000 новорожденных детей у 7-8 выявляются хромосомные синдромы. В структуре детской смертности до 5-и лет

на долю хромосомных болезней приходится 3-4% (Мутовин Г.Р., 1997).

Основная часть хромосомных синдромов (до 95%) связана с геномными мутациями, а из них 75% приходится на болезнь Дауна. Только 5% хромосомных синдромов соотносят с хромосомными aberrациями. Считается, что патологические перестройки присущи в большей степени хромосомам, имеющим наибольшее количество генетически неактивного гетерохроматина. Таким качествам соответствуют 8, 9, 13, 18, 21, X, Y хромосомы.

Хромосомная патология имеет определенные общие качества:

1. Нарушения развития организма возникают в любом случае изменения хромосом, независимо от того имеет ли место геномная или хромосомная мутация.
2. Степень выраженности дефекта развития организма коррелирует с величиной хромосомного дисбаланса.
3. Клиническая фенотипическая специфичность более характерна заболеваниями с незначительными хромосомными сегментарными aberrациями.
4. Недостаток хромосомного материала вызывает более тяжелые расстройства, чем его избыток.
5. Полные трисомии или моносомии сказываются на развитии организма более выражено, чем частичные и мозаичные.
6. Дисбаланс по крупным хромосомам проявляется тяжелее, чем по мелким.
7. В семьях, имеющих ребенка с хромосомной патологией, риск повторного рождения больного повышен.

К настоящему времени описано около 100 хромосомных синдромов и их число продолжает увеличиваться. Для сравнения, в 1959 г. были известны всего 4 хромосомных синдрома.

Хромосомные синдромы при поражении аутосом

Наиболее частыми синдромами, связанными с поражением аутосом считаются синдромы Дауна, Эдвардса, Патау, «кошачьего крика», изучение которых предусматривается программой. Более редкими являются синдромы трисомии 9p, «кошачьего крика», трисомии по 8 хромосоме, синдром Вольфа-Хиршхорна, частичной моносомии 13q, моносомии 18p и ряд других, описание которых стало возможным с появлением методов дифференциальной окраски.

Синдром Дауна (Q90)

Синонимы: хромосомы 21 трисомии синдром, болезнь Дауна, монголизм.

История описания. В 1866 г. английский врач Langdon Down описал группу больных с умственной отсталостью и своеобразным набором соматических аномалий, дав название заболеванию «монголоидной идиотии». В 1846 г. Sequin описывал аналогичных больных, называя болезнь «чешуйчатой идиотией» из-за специфической сухости кожи. В 1959 г. J. Lejeune (И. Лежен) обнаружил у этих больных лишнюю хромосому из группы G (21-ую).

Распространенность. Частота возникновения синдрома (болезни) Дауна составляет 1 на 550 – 700 новорожденных. Соотношение полов 1:1. Доказана зависимость частоты от возраста родителей. У матерей в возрасте 18-19 лет риск рождения ребенка с синдромом Дауна равняется 1: 1640, в возрасте 40 - 41 год – 1: 84, после 45 лет – 1: 31 (Г. И. Лазюк, 1979). Риск возрастает если оба супруга одинакового возраста. Среди умственно отсталых детей на синдром Дауна приходится 10-12%.

Этиология и патогенез. Цитогенетический анализ позволил выделить 3 формы заболевания:

- с лежащей в основе простой (регулярной) трисомией по 21 хромосоме (95% всех случаев);
- при транслокации хромосомы 21 на другие хромосомы (чаще на 15, реже – на 14, еще реже – на 21, 22, Y-хромосому; на такой вариант заболевания относят 4% случаев);
- мозаичный вариант синдрома – 1-2% случаев.

Окончательные причины возникновения хромосомных аномалий не установлены. Нерасхождение хромосом в процессе ово-, сперматогенеза (на последний вариант относят до 25% случаев) соотносят с возрастом, перенесенными до момента зачатия вирусными заболеваниями, интоксикациями, радиационными воздействиями и т.д. Карриотип родителей больных с простой трисомией обычно нормальный, при транслокационных формах болезни Дауна у одного из родителей может обнаруживаться аналогичная транслокация.

Диагностические критерии.

1. Фенотипические признаки. Ключевыми клиническими диагностическими признаками являются: умственная отсталость (100% случаев), мышечная гипотония (80%), плоское лицо, монголоидный разрез глаз (80%). У больных с разной частотой выявляются: брахицефальный череп со сглаженным затылком и уплощенным лицом, эпикант, гипертелоризм (широко расположенные глазные яблоки), пятна Брушфильда (светлые пятна на радужке), расширенная уплощенная переносица, низко расположенные недоразвитые ушные раковины, увели-

ченный складчатый язык, высокое небо, неправильный рост зубов, короткая шея, широкие кисти с укороченными пальцами, искривление V пальцев, расширенные промежутки между I-II пальцами стоп. Возможны и другие признаки: низкий рост, сухая кожа, воронкообразная или «петушиная грудь», недоразвитие наружных половых органов, пупочные и паховые грыжи, пороки сердца, атрезия или стеноз различных отделов пищеварительного тракта и т.д. Считается (Редькин Ю.В., 1981), что при болезни Дауна встречается от 9 до 29 соматических аномалий (Рис. 3).

Рис. 3. Фенотипические признаки синдрома Дауна



2. Неврологические и психопатологические критерии. Неврологические симптомы зависят от степени структурных внутримозговых нарушений и могут выражаться пирамидными, мозжечковыми, речевыми расстройствами, снижением зрения, слуха. Психопатологическая симптоматика, в первую очередь в виде умственной отсталости, обнаруживается при полной трисомии практически у всех больных, в 65-90% случаев она достигает степени имбецильности, в остальных случаях диагностируется примерно в одинаковом соотношении дебильность и идиотия. Коэффициент интеллектуальности по Векслеру (IQ) в среднем не превышает 24 баллов. Недоразвитие интеллекта тотальное. Мышление больных тугоподвижное, нарушены способности к абстрагированию, анализу, синтезу. Деятельность характеризуется склонностью к подражанию, затруднено переключение с одного вида деятельности на другой. Эмоции мало дифференцированы, поверхностные, однообразные. Возможны варианты эмоциональной лабильности, вспышки гневливости, негативизма, упрямства. В целом эти больные добродушны, привязчивы. Оперативная и долговременная память снижены, снижена способность к обучаемости, хотя больные

способны усваивать житейские навыки. Менее выраженная интеллектуальная недостаточность наблюдается при мозаичных вариантах.

3. Инструментально-лабораторные критерии. Инструментальные обследования (УЗИ, рентгенологические методы, эндоскопические исследования, ЭКГ, эхокардиография и др.) в основном используются для выявления пороков развития внутренних органов. *Электроэнцефалографическое* обследование в динамике выявляет задержку развития и стабилизации функциональных связей мозга, что характеризуется преобладанием в общем спектре ЭЭГ медленноволновой активности, нестабильностью и слабой выраженностью алфа-ритма, низкой ЭЭГ-реактивностью на внешние раздражители. *Ядреномагнитная и компьютерная томография обнаруживают* недоразвитие лобных долей, ствола и мозжечка, различные варианты нарушения ликвородинамики. Все перечисленные методы инструментальной и лабораторно-биохимической диагностики выявляют неспецифические изменения. *Дерматоглифика* характеризуется дистальным замещением осевого трирадиуса, двухсторонней поперечной складкой, одиночной сгибательной складкой мизинцев, ульнарными петлями, тибialными дугами больших пальцев. *Основное подтверждение принадлежности выявляемых фенотипических признаков к синдрому Дауна возможно после проведения кариотипирования.*

Дифференциальная диагностика проводится с другими хромосомными болезнями и пороками развития, сопровождающимися интеллектуальной недостаточностью, детским церебральным параличом.

Течение заболевания. С момента рождения статические и речевые функции у детей с болезнью Дауна развиваются с задержкой: держать голову они начинают в среднем с 4-5 месяцев, сидеть – с 8-9, ходить – к 2 годам, первые слова произносят в 1,5-2 года, фразовая речь появляется к 4-5 годам. Последующий прогноз заболевания зависит от степени выраженности врожденных пороков внутренних органов (сердца, желудочно-кишечного тракта, мочевыделительной системы), пониженной иммунной устойчивости, повышенного риска по болезням крови и онкопатологии. По данным М. Jones (1979) до 30% больных умирают на первом году жизни, 50% – до 5 лет. В остальных возрастных группах смертность в 8 раз выше, чем в популяции, 8% больных живут больше 40 лет, 2,6% – больше 50 лет. Средняя продолжительность жизни оценивается в 36 лет.

Лечение. Этиопатогенетическая терапия не разработана. В рамках симптоматической предпринимаются попытки продолжительного, 2-3 месяца на курс, лечения ноотропными препаратами (пиррацетам, ноотропил, энцефабол, пантогам), витаминами группы В, гормонами щитовидной железы, гипофиза. В ряде случаев показана хирургическая помощь (пороки развития желудочно-кишечного тракта, мочепо-

ловой системы и т.д.). В основном такие больные требуют социально-педагогической коррекции.

Медико-генетическое консультирование. Характер и объем медико-генетического консультирования зависит от хромосомного варианта болезни Дауна у пробанда. Если у пациента обнаружен транслокационный вариант болезни, то необходимо исследовать кариотип родителей. Выявление у одного из родителей сбалансированной транслокации, послужившей причиной хромосомной патологии у ребенка, при последующих беременностях является показанием для проведения пренатальной диагностики: амниоцентез и цитологическое исследование культуры амниотических клеток.

Риск рождения больного ребенка зависит от вида транслокации. Считается, что при транслокации типа 13q21q, выявленной у отца, он составляет 2.5%, у матери – 10%, 21q22q – соответственно 2% и 7%. Если у одного из родителей выявлена транслокация типа 21q21q – риск рождения больного ребенка составляет 100%.

При наличии мозаицизма у родителей или болезни Дауна у матери риск рождения больного ребенка достигает 30%.

Если у пробанда обнаружена трисомная форма болезни, то риск рождения второго ребенка незначительно превышает популяционный, но он возрастает пропорционально возрасту супружеской пары, что также является показанием к проведению пренатальной диагностики у беременных старше 35-40 лет.

Синдром Патау (Q91)

Синонимы: хромосомы 13 трисомии синдром.

История описания. Клиника и цитогенетическая картина заболевания описаны в 1961 г. К. Патау.

Распространенность составляет 1: 6000 новорожденных.

Этиология. На настоящее время описано 3 цитогенетических варианта:

- трисомия по 13 хромосоме, на нее приходится 75% всех случаев;
- транслокационная форма – 20% случаев;
- мозаичная форма – 5% случаев.

Диагностические критерии.

1. Фенотипические признаки. Ключевыми фенотипическими признаками являются микрофтальм (77% случаев), расщелина губы и неба (68%), полидактилия (50%). Однако их количество может дополняться и рядом других стигм: уменьшение черепа в размере (58,7%), неправильная конфигурация черепа (тригоноцефалия), скошенный узкий лоб, расширенные роднички и швы, узкие горизонтальные глазные щели, иногда может иметь место анофтальм или циклопия. Нос

плоский и широкий, запавшая переносица, ушные раковины расположены низко (80%). Выявляются различные пороки развития костно-мышечной системы: гипотрофия, флексорное сгибание кистей, «стопа-качалка», полидактилия, удвоение позвонков, гипертрофия крестца. Аномалии внутренних органов встречаются в виде врожденных пороков сердца (80%), аномалий почек (58,6%), аномалий кишечника (50,6%), крипторхизма, удвоения матки, влагалища и т.д.

2. Неврологические критерии могут иметь явный и скрытый характер и выражаются в аринэнцефалии (63,4%), микроцефалии, аплазии мозолистого тела и мозжечка (19,3%), голопроэнцефалии (сочетается с циклопией, цебоцефалией).

3. Инструментально-лабораторная диагностика не имеет решающего значения из-за множества пороков развития не совместимых с жизнью. *Дерматоглифика* включает «обезьянью складку», аксиальный трирадиус, высокую частоту тибиальных и фибулярных петель на больших пальцах стоп. *Цитологическое* исследование целесообразно для определения варианта заболевания и последующего медико-генетического консультирования.

Дифференциальная диагностика основывается на результатах исследования кариотипа больного, проводится с синдромами трисомии хромосом 18, 4p.

Течение заболевания неблагоприятное, обычно такие дети погибают в первые дни, недели после рождения. Нередко спонтанные аборт и преждевременные роды обусловлены данной патологией плода.

Лечение отсутствует.

Медико-генетическое консультирование. При рождении такого ребенка целесообразно проведение кариотипирования родителей для выявления мозаицизма, носительства транслокации. Риск для sibсов при простой трисомии и спорадических случаях < 1%. В случае носительства транслокации у родителей повторный риск зависит от ее типа. При наличии транслокаций 13q 14q или 13q 15q у одного из родителей риск составляет 1-2%, 13q 13q – 100%.

Синдром Эдвардса (Q91)

Синонимы: хромосомы 18 трисомии синдром.

История описания. Заболевание описано Ж. Эдвардсом с сотрудниками в 1960 г.

Распространенность: синдром Эдвардса встречается с частотой примерно 1:7000, соотношение новорожденных мужского – женского пола, как 1:3. Такие дети чаще рождаются у пожилых матерей, риск для женщин старше 45 лет составляет 0,7%.

Этиология. В большинстве случаев нарушение детерминировано простой трисомией хромосомы 18. В 10% случаев выявляется мозаицизм, транслокационные формы встречаются спорадически. Заболевание несколько чаще обнаруживается у девочек, что соотносят с их большей жизнестойкостью.

Диагностические критерии.

1. Фенотипические признаки. Минимальными диагностическими признаками считается наличие множественных пороков развития, что без цитологического обследования затрудняет дифференциальную диагностику. При рождении отмечается маленькая плацента (50% случаев), единственная пупочная артерия (80%), малый вес плода, гипоплазия скелетной мускулатуры и подкожной жировой клетчатки, крипторхизм (100%), выступающий затылок и удлинённый череп (80%), микрогнатия, низко посаженные уши (80%), короткие глазные щели, микростомия (50%), сгибательная деформация пальцев (80%), перекрывание V пальцем IV, II пальцем – III, короткая грудина, маленький таз, ограничение отведения бедер, паховая или пупочная грыжи, выпадение прямой кишки (50-80%) и др. Имеются множественные пороки развития внутренних органов: пороки сердца, аномалии развития почек (50-80%), трахеопищеводный свищ, незавершенный поворот кишечника, гипоплазия яичников, вывих бедра, атрезия ануса, аномалии ребер и эндокринных желез и др. (Рис. 4)

Рис. 4. Фенотипические признаки синдрома Эдвардса



2. Нервно-психический статус характеризуется психомоторной задержкой развития (100%), глухотой, микрофтальмом с нарушением зрения, различными аномалиями развития головного и спинного мозга, мозговыми и спинальными грыжами.

3. При наличии такого большого количества пороков развития инструментально-лабораторная диагностика не имеет решающего для

жизни значения, но позволяет (УЗИ, рентгенография, эндоскопические методы) выявить дополнительные изменения внутренних органов, головного мозга. *Дерматоглифика* характеризуется единственной ладонной складкой (10-50%), единственной сгибательной складкой V пальца (10-50%). *Окончательная диагностика основывается на цитологическом исследовании.*

Дифференциальная диагностика проводится с хромосомы 13 трисомии синдромом.

Течение заболевания. В половине случаев отмечается нарушение сроков беременности, возможны многоводие, слабая активность плода. Послеродовая продолжительность жизни резко снижена: 30% детей умирают на первом, 50 – на втором месяце жизни, до года доживает 10%.

Лечение симптоматическое.

Медико-генетическое консультирование направлено на выявление мозаицизма у родителей и проведение (общее положение) пренатальной диагностики у поздно рожаящих женщин.

Синдромы трисомии 9p (Q92)

Синонимы: хромосомы 9p+ синдром, синдром Реторе.

История описания. Выделен в самостоятельную нозологическую единицу в 1970 г. М. Rethore с соавторами.

Распространенность. Считается, что это вторая по частоте после болезни Дауна форма трисомий среди детей олигофренов. Популяционная частота неизвестна, чаще встречается у детей женского пола.

Этиология. Большая часть изученных случаев была связана с транслокациями у родителей, несколько – спорадических. В транслокацию обычно вовлечены 15 и 22 хромосомы. Описывались варианты «чистой» трисомии 9p и случаи, обусловленные дубликацией изохромосом по короткому плечу или в результате центрического разрыва хромосом.

Диагностические критерии.

1. Фенотипические признаки. Минимальными диагностическими признаками являются олигофрения, отставание в физическом развитии, характерное лицо. Особенности развития черепа и его лицевых отделов выражаются в наличии у таких больных умеренной микроцефалии, брахицефалии, сглаженного назофронтального угла, умеренного гипертелоризма, антимоноглоидного разреза глаз, энтофтальма, широкого округлого кончика носа, выступающей верхней губы и верхней челюсти, опущения углов рта, больших низко расположенных ушных раковин. Кроме того, наблюдаются короткая шея с низким ростом волос; кифоз и (или) поясничный лордоз, сколиоз; гипоплазия

мышц плечевого пояса; гипоплазия или аплазия терминальных фаланг II и V пальцев, синдактилия II – III пальцев на стопах, III – IV на кистях; вальгусная деформация I пальца стопы, локтевых и коленных суставов. У 25% обнаруживаются пороки сердца. Отмечается задержка полового созревания.

2. Нервно-психическая сфера характеризуется в первую очередь задержкой умственного развития с первого месяца жизни.

3. Инструментальная диагностика направлена на выявление пороков развития внутренних органов. Дерматоглифика характеризуется поперечной ладонной складкой, единственной сгибательной складкой на V пальце. *Окончательная диагностика основывается на цитологическом исследовании.*

Дифференциальная диагностика проводится с другими формами наследственных олигофрений, синдромом Дауна на основании описанного фенотипа и цитологического исследования кариотипа.

Течение заболевания при отсутствии грубых пороков внутренних органов благоприятное, значительно не меняющее продолжительность жизни.

Лечение проводится симптоматическое, при наличии грубых деформаций конечностей – хирургическое, ортопедическое. Как и больные с синдромом Дауна такие дети требуют индивидуального педагогического подхода и социально адаптирующего обучения.

Медико-генетическое консультирование проводится для выявления транслокаций аналогичного характера у родителей. В случае наступления беременности у женщин с синдромом 9p или у пары, где супруг имеет данную патологию, показано проведение пренатальной диагностики (амниоцентез, кариотипирование).

Трисомия по хромосоме 8 (Q92)

Синонимы: хромосомы 8 трисомия.

История описания. Подробное литературное описание дано Rethore M., Aurias A. В 1977 г.

Распространенность. Популяционная частота составляет 1:50000, у лиц мужского пола в 3 раза чаще.

Этиология. Среди изученных случаев в 84% имели место мозаичные варианты. Клинического отличия между чистой трисомией и мозаичными вариантами нет.

Диагностические критерии.

1. Фенотипические признаки. К минимальным диагностическим признакам относятся длинное узкое туловище; аномалии ребер и позвоночника; глубокие ладонные и подошвенные борозды; оттопыренные уши. Наиболее типичными являются аномалии строения лица и опорно-двигательного аппарата: выступающий лоб, широкая спинка

носа, гипертелоризм, страбизм, вывернута нижняя губа, высокое небо или его расщелина, оттопыренные ушные раковины с выступающим противозавитком, макроцефалия. Туловище и конечности удлинённые; грудина западая; пальцы рук и ног длинные и тонкие; плечевой и тазовый пояс узкие. Возможно развитие контрактур, особенно суставов кистей и стоп. Может иметь место кифосколиоз, добавочные позвонки и ребра, закрытые спинномозговые грыжи в шейном и поясничном отделах. Со стороны нарушений внутренних органов встречаются пороки развития мочеполовой системы: гидронефроз, гидроуретрит, сужение мочеточников, крипторхизм. Встречаются дефекты перегородки сердца и крупных сосудов.

2. Нервно-психические нарушения выражаются в наличии гидроцефалии, агнозии мозолистого тела, спинномозговых грыжах. Отмечается задержка моторного и психического развития, интеллект у большинства больных снижен.

3. Ультразвуковые, рентгенологические, эндоскопические методы исследования позволяют выявить пороки развития внутренних органов. ЯМР - томография, КТ - томография помогают в диагностике пороков развития головного, спинного мозга, внутренних органов. При лабораторном исследовании у таких больных могут быть обнаружены гипопластическая анемия, лейкопения, частичный дефицит фактора VIII. Цитологическое исследование позволяет диагностировать характер хромосомной аберрации, форму трисомии.

Дифференциальная диагностика проводится с другими трисомиями группы С на основании клиники и цитологического исследования.

Течение заболевания относительно благоприятное, продолжительность жизни определяется характером и степенью выраженности пороков развития внутренних органов, кровяной системы.

Лечение симптоматическое, в ряде случаев проводятся ортопедические операции на конечностях, мочевыделительной системе.

Медико-генетическое консультирование проводится в соответствии с общепринятым при хромосомной патологии.

Другие аутомные синдромы (Q93)

Как отмечалось, более редко встречающимися являются синдромы «кошачьего крика», Вольфа – Хиршхорна, частичной моносомии 13q-, моносомии 18p-, «кошачьего глаза» и др. Все они характеризуются наличием различных пороков развития, от степени выраженности которых зависит продолжительность жизни. Окончательная их диагностика базируется на результатах цитологического, в том числе с использованием дифференциального окрашивания, исследования.

Частота *синдрома «кошачьего крика»* (синдром делеции хромосомы 5p-) составляет 1: 50000, среди детей с задержкой умственного развития – 1: 350. *Минимальными диагностическими признаками* являются: необычный крик, напоминающий кошачье мяуканье; микроцефалия; антимонголоидный разрез глаз; умственная отсталость; *делеция короткого плеча 5-й хромосомы*. Дети умирают в первые 2 года жизни.

Частота *синдрома Вольфа – Хиршхорна* (синдром делеции хромосомы 4p-) определяется в 1: 100000, описано около 100 случаев. *Минимальными диагностическими признаками* являются гипертелоризм; широкий или клювовидный нос; микроцефалия; низко расположенные деформированные ушные раковины с преаурикулярными складками; задержка психомоторного развития; *делеция короткого плеча 4 хромосомы*. Прогноз для жизни неблагоприятный, обычно дети умирают в срок до 1 года, описаны единичные больные в возрасте 20 лет.

Синдром *частичной моносомии 13q* – (синдром Орбели, хромосомы 13q- синдром) встречается так же, как и предыдущий, с частотой 1: 100000 (описано более 100 случаев). К *минимальным диагностическим признакам* относятся: микроцефалия; тригоцефалия; широкая спинка носа; выступающая верхняя челюсть; птоз; микроофтальм; колобома; ретинобластома; гипоплазия I пальца кисти; *делеция длинного плеча 13 хромосомы или образование кольцевой хромосомы*. Может наблюдаться мозаицизм по этим хромосомам. Продолжительность жизни определяется, как и при других синдромах, степенью выраженности пороков развития внутренних органов. Описаны случаи заболевания со стертой симптоматикой у лиц в возрасте 40 лет.

Синдром *моносомии 18p* – (хромосомы 18p- синдром, синдром делеции короткого плеча 18-й хромосомы) встречается с частотой 1: 60000, чаще связан с наличием делеции у одного из родителей. Встречаются мозаичные варианты синдрома. *Минимальные диагностические признаки*: умственная отсталость; задержка роста; птоз или эпикант; крупные деформированные ушные раковины; скелетные аномалии; кариес; *делеция короткого плеча 18-й хромосомы*. Дифференциальная диагностика проводится с хромосомы 18q- синдромом, изо-хромосомы 18p синдромом. Продолжительность жизни определяется степенью выраженности мозговой патологии, при незначительном поражении мозга описаны случаи достижения больными 60-летнего возраста.

Синдром *«кошачьего глаза»* или частичной трисомии хромосомы 22 относится к особой группе заболеваний – менделирующим синдромам множественных врожденных пороков развития, характеризующихся микроструктурными и субмикроскопическими аномалиями хромосом. На настоящее время описано около 20 таких син-

дромов, из них 20 случаев синдрома «кошачьего глаза». Характеризуется двумя ведущими признаками: вертикальной колобомой глаз, что напоминает глаза кошки, и атрезией ануса. Возможны и другие дополнительные пороки развития.

Синдромы при поражении половых хромосом

Хромосомные синдромы при поражении половых хромосом (гоносомные синдромы) подразделяются на синдромы с мужским и женским фенотипом.

Синдромы с мужским фенотипом

Полисомия по X-хромосоме(Q96)

Синонимы: синдром Клайнфельтера, хромосомы ХХУ синдром.

История описания. Впервые описан в 1942 г. Н. Klinefelter с соавт., в последующем в группу под названием синдром Клайнфельтера были включены и другие варианты полисомии.

Распространенность. Популяционная частота у мальчиков составляет 1: 500-700.

Этиология. На классический вариант хромосомы ХХУ (47 ХХУ) синдрома приходится 80% всех случаев, остальные 20% включают:

- 48 ХХХУ – встречается крайне редко;
- мозаичные варианты 46 ХУ / 47 ХХУ; 45 ХО / 46 ХУ / 47 ХХУ; 46 ХУ / 46 ХХ / 47 ХХУ;
- синдром 49 ХХХХУ (частота 1: 25000);
- дисгенитальный нанизм (ожирение, умственная отсталость, гипогонадизм), обусловленный парацентрической микроделецией в сегменте 15q11;
- синдром 46 ХХ (мужчины с женским кариотипом), среди которого выделяют три варианта, имеющих одинаковую симптоматику (гинекомастия, атрофия тестикул, бесплодие):
 1. в результате транслокации между гомологичными участками Х- и Y- хромосом гена SRY, локализованного в коротком плече Y-хромосомы;
 2. в случае нераспознанного мозаицизма – кариотип 46 ХХ / 46 ХУ;
 3. в случае генной мутации гена SRY – его переноса или утраты, в результате чего Y-хромосома остается пустой.

Диагностические критерии.

1. Фенотипические признаки. К минимальным диагностическим признакам относятся гипогенитализм, гипогонадизм, бесплодие. Вследствие нарушения андрогено-эстрогенного баланса больные имеют высокий рост, евнухоидные пропорции тела (узкие плечи, широкий таз), скудное оволосение или оволосение по женскому типу. Могут также наблюдаться брахицефалия, низкий рост волос на затылке, небольшая деформация ушных раковин, сколиоз, клинодактилия V пальца.

2. Нервно-психическая сфера. У 15-20% пациентов обнаруживается умеренное снижение интеллекта. Среди них чаще встречаются люди, склонные к гомосексуализму, алкоголизму. В неврологическом статусе возможны координационные нарушения, тремор, судороги.

3. Уровень гонадотропинов в моче, при лабораторном ее исследовании, бывает повышенным или в пределах нормы. Исследование эякулята выявляет разные варианты азоспермии или олигоспермии. Окончательное решение вопроса определяется результатами цитологического исследования.

Дифференциальная диагностика проводится с кланфельтероподобными фенотипами: синдромом Кальмана (гипогонадизм, аносемия, снижение уровня гонадотропинов в моче) и синдромом Рейфенштейна (гипогонадизм, гинекомастия, гипоспадия, высокий уровень гонадотропинов в моче) с нормальным кариотипом – 46 XY.

Течение заболевания благоприятное, продолжительность жизни существенно не меняется.

Лечение. Попытки лечения таких больных половыми гормонами эффекта не принесли. В ряде случаев требуется психотерапевтическая коррекция супружеской пары по причине бесплодия супруга.

Медико-генетическое консультирование супружеской пары показано при рождении ребенка с синдромом Клайнфельтера для уточнения генеза последнего и прогнозирования будущего потомства, а также супружеских пар в случае первичного бесплодия.

Полисомия по Y-хромосоме (Q98)

Синонимы: дисомии по Y-хромосоме

История описания. Кариотип 47 XYY описывался и у фенотипически здоровых мужчин, и у мужчин с гипогонадизмом, крипторхизмом, умственной отсталостью и развитой мускулатурой. Считается, что эта хромосомная аномалия чаще обнаруживается у агрессивных мужчин, преступников-рецидивистов.

Распространенность коррелирует с цитогенетическими вариантами заболевания.

Этиология. На настоящее время выделены следующие варианты синдрома:

- 47, XYY – частота 1: 1000;
- 48, XXYY – частота 1: 25000;
- 49, XYYYY – частота 1: 250000.

Диагностические критерии в некоторой степени определяются излишним числом Y-хромосом и характеризуются высоким ростом, длинными руками, длинными веретенообразными пальцами, превалированием лицевой части скелета над мозговой. Могут выявляться признаки умственной отсталости, эмоциональной нестабильности, агрессивности. *Окончательный диагноз должен быть подтвержден методами цитологической диагностики.*

Дифференциальная диагностика иногда может проводиться с гормональной патологией, сопровождающейся акромегалией.

Течение благоприятное не влияющее на продолжительность жизни.

Лечение симптоматическое.

Медико-генетическое консультирование бывает показанным для решения диагностических вопросов.

Синдромы с женским фенотипом

Моносомия по X-хромосоме (Q97)

Синонимы: синдром Шерешевского – Тернера, XO-синдром, хромосомы X моносомии синдром.

История описания. Заболевание впервые описано в 1925 г. Н.А. Шерешевским, а затем в 1938 г. – Тернером. В 1959 г. К. Форд установил, что у этих больных только одна X-хромосома и кариотип их описывается формулой 45, 0X.

Распространенность. Популяционная частота оценивается как 1: 5000, частота синдрома среди новорожденных девочек составляет 1: 1430.

Этиология. В настоящее время помимо классической формы моносомии, цитологически описанной К. Фордом, выделяют целый ряд других вариантов:

- 45, X0 – «классический вариант» составляет 55% всех случаев;
- мозаики: 45, X0 / 46, XX; 45, X0 / 47, XXX; 45, X0 / 46, XX / 47, XXX – встречаются в 10% случаев;
- 45, X0 iso (X) – в 20% случаев;
- 45, X0 del (X) – 5%;
- 45, X0 r (X) – 5%;

- примерно 5% случаев приходится на другие варианты: 46, XY; 46, X0 / XY; 46, X0 / XY. Обычно в этих случаях имеет места потеря гена SRY, локализованного в Y-хромосоме.

Диагностические критерии.

1. Фенотипические признаки. К минимальным диагностическим признакам относят отек кистей и стоп; кожные складки на шее (56%); низкий рост (98%); плохую выраженность вторичных половых признаков (94%); первичную аменорею, бесплодие (96-99%). Помимо отмеченных изменений, у больных могут иметь место короткая шея, эпикант, гипоплазия или гипотрофия ногтевых пластинок. К обнаруживаемым дефектам внутренних органов относятся: коарктация аорты и дефект межжелудочковой перегородки, гипертензия (27%); аномалии мочевой системы (37%).

2. Нервно-психический статус. Примерно у 16% больных с полной моносомией X обнаруживается интеллектуальное снижение. В качестве пороков развития могут иметь место снижение зрения, слуха. В процессе взросления возможны различные варианты личностной деформации, обусловленной вторичной невротизацией на почве феминого косметического несоответствия.

3. Гермафродитизм может являться одним из фенотипических проявлений данной группы хромосомной патологии. Выделяют истинный гермафродитизм и псевдогермафродитизм. Цитогенетически истинному гермафродитизму соответствуют кариотипы 46, XX (50%), 46, XY (20%), мозаицизм X0 / XY; XX / XY. В этом случае имеются как мужские, так и женские гениталии. Наружные половые органы больше мужские (на 70-80%). Внутренние половые органы представлены персестирующими мюллеровыми и вольфовыми протоками, нормальными или недоразвитыми фаллопиевыми трубами. В пубертате, из-за более быстрого созревания яичников, у больных увеличиваются молочные железы, могут появляться менструации. Затем, по мере созревания тестикул, нарастает маскулинизация. Ложному гермафродитизму соответствуют хромосомная аномалия 45, X0 / 46, XY или генная мутация 46, XX / 46, XY наследуемая по аутосомно-рецессивному типу. Выделяют 3 формы мужского псевдогермафродитизма:

- *андройдная* – наружные половые органы по мужскому типу, но есть и женские;
- *евнухоидная* – наружные половые органы не определяются или недоразвиты, клинические признаки синдрома Клайнфельтера;
- *тернеровская* – наружные половые органы не определяются либо присутствуют и женские, и мужские; клинические признаки синдрома Шерешевского – Тернера.

В случае генной мутации при кариотипе 46, XX / 46, XY выделяют синдром *тестикулярной феминизации*. Фенотипически это нор-

мальная женщина, но яичники не развиты; наружные половые органы имеют женский тип, но нет матки. В период полового созревания может выявляться полная и неполная феминизация.

4. Инструментально-лабораторная диагностика играет в таких случаях дополнительную роль. В ряде случаев исследуется гормональный фон. Если не проводится цитогенетическая диагностика, могут возникнуть затруднения в проведении дифференциальной диагностики с рядом других соматических заболеваний, ведущих к бесплодию.

Дифференциальная диагностика. В первую очередь необходимо проведение цитогенетического исследования для определения разновидности самого синдрома, так как последнее определяет тактику медико-генетического консультирования и прогнозирования. В случае гермафродитизма может возникнуть вопрос определения генетического, а далее и гражданского пола ребенка. Дифференциальная диагностика проводится также с аденогенитальным синдромом, синдромом Нунан, дизгенезией гонад XX типа.

Течение в целом благоприятное. Описана склонность таких пациентов к тиреоидитам, сахарному диабету, сосудистым заболеваниям.

Лечение симптоматическое, в ряде случаев прибегают к гормональной терапии, направленной на коррекцию вторичных половых признаков. С той же целью используются хирургические косметические вмешательства.

Медико-генетическое консультирование осуществляется, как и при других вариантах хромосомной патологии.

Полисомия по X-хромосоме (Q97)

Синдром трипло-Х (47, XXX) встречается с частотой 1: 770 новорожденных девочек. Он не имеет такого клинического значения, как предыдущие. Скорее это связано с тем, что лишние X-хромосомы находятся в инактивированном состоянии. Нередко диагностика этого синдрома была случайной при решении других цитогенетических задач. В детском возрасте этот синдром может ничем не проявляться. В подростковом периоде у девочек могут быть нарушения менструального цикла, возможно интеллектуальное отставание. Такие женщины могут иметь нормальное потомство. Отмечена определенная корреляция между количеством лишних X-хромосом и степенью интеллектуальной недостаточности.

Литература

1. Бердышев Г.Д., Криворучко И.Ф. Медицинская генетика. Учебное пособие для ВУЗ-ов. – Киев: Выща школа, 1990. – 336 с.

2. Дронин М.С. Основы медицинской генетики. – Мн.: "Вышэйшая школа", 1978. – 95 с.
3. Заяц Р.Г., Рачковская И.В. Основы общей и медицинской генетики. – Мн.: Вышэйшая школа, 1998. – 254 с.
4. Козлова С.И., Семанова Е., Демикова Н.С., Блинникова О.Е. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. – Л.: Медицина, 1987. – 320 с.
5. Маринчева Г.С., Гаврилов В.И. Умственная отсталость при наследственных болезнях. – М.: Медицина, 1988. – 255 с.
6. Мутовин Г.Р. Основы клинической генетики. – М.: Высшая школа, 1997. – 173 с.

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ СИСТЕМНЫЕ ДЕГЕНЕРАЦИИ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

В МКБ X эта группа заболеваний отнесена к классу Y1 «Болезни нервной системы» (G00-G99) и представлена блоками:

G10-G13. Системные атрофии, поражающие преимущественно центральную нервную систему.

G20-G26. Экстрапирамидные и другие двигательные нарушения.

G30-G32. Другие дегенеративные болезни центральной нервной системы.

G60.0. Наследственная моторная и сенсорная невропатия.

При изложении материала настоящего раздела мы будем придерживаться классификации наследственных заболеваний и поражений нервной системы, предложенной Л.О. Бадалян (1984). Параллельно для каждого описываемого заболевания указаны его место и шифр в МКБ X. Л.О. Бадалян выделяет 5 групп нарушений нервной системы, которые могут возникать как первичные, непосредственно связанные с генетически детерминированными нарушениями обменных процессов в нервной системе, и вторичные, обусловленные значительными поражениями других органов и систем. Основное внимание при описании отдельных нозологических форм уделено первичным наследственным неврологическим расстройствам с учетом того, что вторичная неврологическая патология будет рассматриваться на других кафедрах при изучении соответствующих групп болезней.

Классификация наследственных болезней с поражением нервной системы (Л.О. Бадалян, 1984)

I. Наследственные системные дегенерации нервной системы

1. Заболевания с преимущественным поражением мозжечка и его связей (семейная атаксия Фридрайха, семейная атаксия Мари, оливопонтocerebellарные атрофии).
2. Сочетанные дегенерации мозжечковых путей и периферических нервов (болезнь Рефсума, болезнь Русси-Леви, гипертрофический интерстициальный невррит Дежерина-Сотта)
3. Болезни с преимущественным поражением экстрапирамидной системы (гепатоцереbellарная дистрофия, деформирующая мышечная дистония, хорea Гентингтона, семейный эссенциальный тремор Минора, болезнь Паркинсона).
4. Болезни с преимущественным поражением пирамидных путей (семейный спастический паралич Штрюмпеля, боковой амиотрофический склероз).

II. Наследственные болезни обмена веществ, протекающие с поражением нервной системы

1. Наследственные нарушения обмена аминокислот (фенилкетонурия, гистидинемия).
2. Наследственные нарушения обмена липидов (амавротическая идиотия, болезнь Нимана-Пика, болезнь Гоше, лейкодистрофия).
3. Муколипидозы (нейровисцеральный липидоз, болезнь Дерри, фукозидоз, маннозидоз).
4. Наследственные нарушения обмена углеводов (галактоземия, гликогенозы).

III. Наследственные болезни соединительной ткани

1. Мукополисахаридозы.
2. Болезнь Морфана.
3. Синдром Черногубова-Элерса-Данлоса.
4. Несовершенный остеогенез.

IV. Факоматозы (нейрофиброматоз Реклигхаузена, туберозный склероз Бурневила, энцефалотригеминальный ангиоматоз Штурге-Вебера, атаксия-телеангиоэктазия. цереброретинальный ангиоматоз Гиппеля-Линдау).

V. Наследственные нервно-мышечные заболевания

1. Прогрессирующие мышечные дистрофии (поясно-конечностная форма Эрба-Рота, псевдогипертрофическая форма Дюшена, поздняя псевдогипертрофическая форма Беккера, дистальные формы, офтальмоплегическая миопатия).
2. Невральные, спинальные амиотрофии (Вердинга-Гофмана, Кугельберга-Веландера, Арана-Дюшена, Шарко-Мари).
3. Болезни нервно-мышечного синапса (миотонии, миастения, пароксизмальные миоплегии).

Наследственные системные дегенерации нервной системы

Заболевания с преимущественным поражением мозжечка и его связей

Семейная атаксия Фридрейха (G11.1)

Заболевание впервые описано Фридрейхом в 1861 и 1863 гг. Встречается в 2-3 раза чаще других форм наследственных атаксий и составляет 3,5 случаев на 100000 населения.

Тип наследования - аутосомно-рецессивный. На рубеже 90-х годов ген болезни Фридрейха (БФ) был картирован на длинном плече 9-й хромосомы в локусе 9q13-q21. В 1996 г. V. Sampuzano идентифицировал новый ген X25, мутации в котором приводят к возникновению БФ. Мутации носят характер экспансии тринуклеотидов GAA-повторов, локализованных в 1 интроне гена. В норме число повторов составляет 7-22, при БФ – 120-1700.

Встречаются спорадические случаи.

Патологическая анатомия и патогенез. Характерна первичная дегенерация задних и боковых столбов спинного мозга. Перерождение задних столбов обычно распространяется до их ядер в продолговатом мозге. В боковых столбах перерождаются пирамидные и мозжечковые пути. Дегенерация детерминирована наследуемым изменением гена X25 кодирующего белок «*фртаксин*», который является ключевым белком, регулирующим митохондриальный транспорт железа. Нарушение его структуры влечет окислительное повреждение митохондрий и нарушение энергетического обеспечения клеток.

Начало заболевания соотносится с возрастом 4-20 лет, наиболее часто – 6-10 лет.

Ключевые диагностические признаки:

1. Медленно, на протяжении нескольких лет, нарастающие симптомы атаксии. Атаксия носит смешанный характер. У 50% пациентов имеет место снижение глубокой чувствительности, что дополняет мозжечковую атаксию элементами сенситивной.
2. Семейный характер нарушения с *рецессивным типом наследования*.
3. Возможна пирамидная симптоматика: патологические стопные рефлексы Бабинского, Россолимо, Опенгейм. Мышечный тонус чаще понижен, однако гипотония может сменяться гипертонусом.
4. Фенотипические знаки выражаются в искривлении позвоночника, деформациях стоп. Сколиоз и кифосколиоз наблюдаются как у больных, так и у их родственников. Изменения стопы (Фридрейховская стопа) проявляются ее укорочением и расширением, высоким сводом и углублением с подошвенной стороны. Большой палец разогнут в основной фаланге, согнут наряду с другими пальцами в остальных фалангах.
5. Усложненные формы дополняются атрофией зрительных нервов, пигментным ретинитом, врожденной катарактой, врожденными пороками сердца, эндокринными расстройствами, снижением интеллекта.
6. Отсутствие признаков других заболеваний, вызывающих атаксию.

* Специфических инструментально-лабораторных критериев нет.

Дифференциальная диагностика проводится с другими формами наследственных атаксий, детским церебральным параличом, фуникулярным миелозом.

Течение длительное (30-40 лет), медленно прогрессирующее, ухудшения возможны на фоне дополнительной соматической патологии. Умирают больные от сопутствующих заболеваний. Трудоспособность определяется степенью неврологического дефекта.

Лечение симптоматическое.

Семейная мозжечковая атаксия Пьера Мари (G11.1, G11.2, G11.8, G11.9)

Заболевание впервые описано в 1893 г. P. Marie. В настоящее время известны 7 разновидностей схожих атаксий, получивших свои названия как спиноцеребеллярные атаксии (СЦА) 1-го – 7-го типов.

Тип наследования – аутосомно-доминантный. Для всех форм определена локализация патологических генов.

Патологическая анатомия и патогенез. При патоморфологическом исследовании обнаруживается атрофия мозжечка, нижних олив, в некоторых случаях – спинномозжечковых путей. Для СЦА 1,2,3,7 известен биохимический дефект – нарушение синтеза белка *атаксина*. Клиника СЦА 6 обусловлена нарушением функции α_1A - *потенциалзависимого кальциевого канала*. Характер мутации при всех форма – экспансия триплетов.

Начинается заболевания в возрасте около 20 лет.

Ключевые диагностические признаки:

1. Медленно нарастающая мозжечковая атаксия.
2. Семейный характер расстройства с *доминантным типом передачи*.
3. Дополняющими могут быть пирамидные симптомы, атрофия зрительных нервов, глазодвигательные расстройства, снижение интеллекта.
4. Отсутствие признаков других расстройств, вызывающих атаксию.

* Специфических инструментально-лабораторных критериев нет.

Дифференциальная диагностика аналогична таковой при атаксии Фридрейха. Как и при атаксии Фридрейха возможна ДНК-диагностика, позволяющая при необходимости произвести дифференциальную диагностику типов атаксин.

Течение прогрессирующее, на протяжении 5-15 лет нарастает интеллектуальная недостаточность, неврологический дефект.

Лечение симптоматическое.

Оливопонтоцереbellарные дегенерации (G23)

Группа заболеваний описана впервые в 1900 г. J. Dejerin, A. Thomas, в последующем (1970) - Konigsmark, Weiner и др. на основании схожести клинических и патоморфологических проявлений.

Патологическая анатомия и патогенез. Патоморфологически обнаруживаются дегенеративные изменения нейронов коры мозжечка, ядер моста, нижних олив, могут поражаться клетки базальных ганглиев, спинного мозга, что влечет развитие неврологической симптоматики.

Типы дегенераций:

I тип - оливопонтоцереbellарная дегенерация Менделя. Наследуется по аутосомно-доминантному типу. Проявляется в возрасте 14-60 лет. Кроме мозжечковых расстройств, при этой форме наблюдаются нарушения чувствительности, спастические параличи, гиперкинезы.

II тип - оливопонтocerebellарная атрофия Фиклера - Винклера. Наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Проявляется в возрасте 20-80 лет. Характеризуется симптомами мозжечковой атаксии, главным образом в конечностях, снижением сухожильных рефлексов. Парезов и расстройств чувствительности не бывает.

III тип - оливопонтocerebellарная атрофия с атрофией сетчатки. Наследуется по аутосомно-доминантному типу. Начинается в детском и юношеском возрасте. Кроме мозжечковых расстройств наблюдаются пирамидные парезы, сегментарные расстройства поверхностной чувствительности, снижение зрения.

IV тип - оливопонтocerebellарная атрофия Шута - Хаймакера. Наследуется по аутосомно-доминантному типу. Начинается в возрасте 17-30 лет. Характерны мозжечковая атаксия, нижняя спастическая параплегия, бульбарные расстройства, нарушения глубокой чувствительности.

V тип - оливопонтocerebellарная дегенерация с деменцией, офтальмоплегией, экстрапирамидными нарушениями. Наследуется по аутосомно-доминантному типу. Начинается в возрасте 7-45 лет. Характерны прогрессирующее снижение интеллекта, наружная офтальмоплегия, паркинсоноподобный синдром.

Диагностические лабораторные маркеры отсутствуют, подтверждением может явиться атрофия мозжечка, ствола мозга, выявляемые при магнитно-ядерной или компьютерной томографии.

Дифференциальная диагностика проводится с другими наследственными атаксиями, рассеянным склерозом, опухолями мозжечка, ствола мозга.

Течение прогрессирующее.

Лечение симптоматическое.

Сочетанные дегенерации мозжечковых путей и периферических нервов

Болезнь Рефсума (G60.1)

Атаксия полиневритическая описана в 1946 г. S. Refsum, в связи с чем заболевание носит имя автора. В настоящее время в МКБ X болезнь Рефсума включена в группу «Наследственные и идиопатические невропатии».

Тип наследования – аутосомно-рецессивный. Патологический ген картирован на коротком плече 10 хромосомы (10p).

Этиология, патогенез. Причиной является генетический дефект синтеза фермента *фитаноил-КоА-гидроксилазы*, обеспечивающего превращение *фитановой кислоты*, содержащейся в растительной пи-

ше, в α -гидроксифитановую, что ведет к накоплению фитановой кислоты в тканях нервной системы. Характер мутации – делеция, точечная мутация. Дополнительную патогенетическую роль играют аутоиммунные реакции, возникающие в ответ на гибель нервной ткани.

Патанатомия. При патогистологическом исследовании обнаруживается интерстициальная гипертрофическая невропатия с жировой дегенерацией периферических нервов, дегенерация в передних рогах спинного мозга, задних канатиках, оливопонтocerebellарной системе, подкорковых узлах. Жировые отложения имеются в мозговых оболочках, сетчатке, зрительных и слуховых нервах. Возможна жировая дегенерация печени, почек.

Начинается заболевание в детском или юношеском возрасте.

Ключевые диагностические признаки:

1. Затяжной, чаще медленно нарастающий гипертрофический полиневрит или полирадикулоневрит с повышенным содержанием белка в ликворе (до 6 г/л), дополняющийся с течением времени мозжечково-сенситивной атаксией, снижением остроты зрения, появлением ночной слепоты, сужением полей зрения. Может появляться нистагм, офтальмоплегия, снижение слуха и обоняния.
2. Частичная атрофия дисков зрительного нерва с отложением липидов в виде пятнышек и зернышек на глазном дне - *симптом "соли с перцем"*.
3. Повышение содержания *фитановой кислоты* в сыворотке крови до 0,1-0,5 г/л (норма - 0,002 г/л) и моче, выявляемые методом газовой хроматографии.
4. Семейный характер расстройства.

Дифференциальная диагностика проводится с инфекционно-аллергическим полирадикулоневритом, болезнью Фридрайха, невралжной амтрофией Шарко-Мари-Тута, гипертрофическим интерстициальным невритом Дежериана-Сотта, острой перемежающейся порфирией. Возможна ДНК-диагностика.

Течение медленно прогрессирующее, может проявляться обострениями и ремиссиями. Обострения обычно связаны с повышением содержания зелени в пище.

Лечение. Первостепенное значение имеет назначение *диеты* с исключением зеленых фруктов и овощей (зеленые сорта яблок, груш, щавель, салат, лук, огурцы и т.д.). Рекомендуются пища с ограничением жиров, богатая молекулными продуктами. Назначаются липотропные препараты – *метионин, липамид*. Применяют средства, стимулирующие обменные процессы в нервной системе: церебролизин., АТФ, алоэ, ретаболил, поливитамины. Во время обострений целесообразны кортикостероидные, противовоспалительные препараты: *преднизолон, индометацин, бруфен, аспирин*. При высоком содержании фита-

новой кислоты в крови улучшения можно достичь *плазмозферезом*. Из физиотерапевтических процедур при болевых синдромах назначаются ДДТ, гальванизация или электрофорез новокаина. Вне обострения – легкая физкультура, массаж, тепловые процедуры.

Болезни с преимущественным поражением экстрапирамидной системы (G10 – G13, G20 – G26)

Хорея Гентингтона (G10)

В качестве самостоятельной формы заболевание описано в 1872 G. Hentington. По данным ВОЗ частота его встречаемости составляет 2,2-6,7 случаев на 100000 населения.

Тип наследования – аутосомно-доминантный. Патологический ген локализован на коротком плече 4 хромосомы (4p16.3). Характер мутации – экспансия триплетов.

Патанатомия и патогенез. Морфологические исследования выявляют дегенеративные изменения в клетках полосатого тела, бледного шара, в лобно-височной коре. Доказано, что мутация вызывает нестабильный цитозин-аденин-гуанин (CAG) – тринуклеотидный повтор. Этот повтор вызывает избыточное введение *глутамина* в белок и формированию нерастворимых белковых агрегатов. В мозге больных обнаружено большое содержание протеина, названного *гентингином*, с которым связывается нарушение медиаторного, в первую очередь дофамин-ацетилхолинового, обмена в подкорковых образованиях.

Ключевые диагностические признаки:

1. Наличие хореоатетоидного гиперкинеза с расширяющейся симптоматикой.
2. Появление и нарастание признаков слабоумия – хореической деменции.
3. Указания на наследственный характер расстройства, доминантный тип передачи.

* Специфических инструментально-лабораторных критериев нет. Возможна ДНК – диагностика.

Течение. Наиболее частый классический хореоатетоидный вариант развивается в возрасте после 25 лет, через 5-7 лет больные становятся глубокими инвалидами и умирают от сопутствующей патологии. Выделяют редкую ювенильную акинето-ригидную форму у детей и ригидную форму у взрослых.

Дифференциальная диагностика проводится с гепатоцеребральной дистрофией, токсическими гиперкинезами, у детей – с ревматической хореей.

Лечение симптоматическое, назначаются препараты, блокирующие дофаминэргические синапсы (*галоперидол, трифтазин, санонакс* и т.д.). В ряде случаев эффект отмечается при назначении противоположной группы – стимуляторов выработки дофамина (наком, синемет).

Болезнь Паркинсона (G20)

Впервые заболевание описано Дж. Паркинсоном в 1817 г. В 1919 г. К. Третьяков продемонстрировал поражение черной субстанции у таких больных. Заболеваемость паркинсонизмом в Европе составляет 1% среди населения до 60 лет, 5 -10% в группе 60 - 80 лет, свыше 20% после 80 лет и составляет величину от 60 до 140 случаев на 100 000 населения (Якимовский А.Ф. и др., 1997).

Тип наследования для основных семейных форм – доминантный, для редких ювенильных вариантов – аутосомно-рецессивный. При доминантных формах выделяют варианты А (4q21-q23) и В (2q13). В первом варианте обнаружена точечная мутация в гене детерминирующем синтез *α-синуклеина*, во втором варианте характер мутации и биохимический дефект не определены. При ювенильном аутосомно-рецессивном паркинсонизме на данный период времени известна только локализация мутантного гена – 6q25-q27, характер мутации и биохимический маркер не известны.

Этиология. Помимо указанных семейных форм (первичный паркинсонизм, болезнь Паркинсона) выделяется вторичный (симптоматический) паркинсонизм. Вторичный паркинсонизм может быть обусловлен воспалительными заболеваниями головного мозга, атеросклерозом, интоксикациями, приемом нейролептиков. Паркинсонический симптомокомплекс нередко дополняет клинические проявления других наследственных заболеваний: ювенильной формы хореи Гентингтона, гепатоцеребральной дистрофии, оливопонтocerebellарной дегенерации. По данным Московского института неврологии, среди обследованных на долю первичного паркинсонизма приходится 50,2% случаев, атеросклеротического – 34,1%, постэнцефалитического – 10%, остальные формы – 5,7%.

Патогенез заболевания связывается с дегенеративными процессами в черной субстанции, вызывающими уменьшение выработки дофамина и, соответственно, дисбаланс нейромедиаторного обмена. Придается значение относительному возрастанию холинэргической активности.

В последние годы было доказано что при паркинсонизме снижение дофамина происходит в хвостатом ядре до 10% от нормы, в скорлупе до 5%, в бледном шаре до 12%. Норадреналин снижается до 45, 50, 80% соответственно, серотонин – 44, 57, 30%.

Классификация паркинсонизма (M. Stacy, J. Jankovic, 1992).

I. Болезнь Паркинсона (первичный паркинсонизм).

II. Вторичный паркинсонизм: (G21)

- 1) лекарственный;
- 2) сосудистый;
- 3) токсический;
- 4) метаболический (при паратиреозе, гепатите, болезни Гоше);
- 5) вирусный и постэнцефалитический;
- 6) опухолевый и паранеобластический;
- 7) посттравматический;
- 8) гидроцефалический;

III. Множественная системная дегенерация:

А. Спорадический паркинсонизм:

- 1) надъядерный прогрессирующий паралич;
- 2) синдром Шая - Дрейджера;
- 3) оливопонтocereбеллярная дегенерация;
- 4) стрианигральная дегенерация;
- 5) БАС-паркинсонизм-деменция (синдром Гуама);
- 6) кортикобазальная дегенерация;
- 7) при болезни Альцгеймера.

Б. Ирритативный паркинсонизм:

- 1) при хорее Гентингтона;
- 2) при болезни Галлервордена - Шпатца;
- 3) при болезни Вильсона (гепатocereбральная дегенерация);
- 4) синдром семейной паркинсонической деменции;
- 5) при семейной кальцификации базальных ганглиев;
- 6) при нейроакантоцинозе;
- 7) при спино-cеребеллярно-нигральной дегенерации;
- 8) при глутаматдегидрогеназной недостаточности.

Ключевые диагностические признаки:

1. Наличие в течение года двух из трех основных симптомов: пластическая ригидность, гипокинезия (акинезия), тремор. К вторичным симптомам, обычно имеющим место при болезни, относятся "шаркающая" походка, маскообразное лицо, монотонная тихая речь, микрография и др.
2. Одностороннее появление этих симптомов на первых стадиях заболевания.
3. Наличие сведений о семейном характере расстройства.
4. Отсутствие признаков других заболеваний (в том числе и инструментальных), имеющих в своей клинической картине акинето-ригидные проявления.
5. Высокий эффект ДОФА содержащих препаратов (длительно-стью не менее года).

* Специфических инструментально-лабораторных критериев нет.

Отдельными авторами описываются дрожательная, ригидная, акинетическая, смешанная клинические формы паркинсонизма, но чаще по мере заболевания проявляются все симптомы болезни. Выделяется три степени тяжести заболевания – 1-я, 2-я, 3-я.

Дифференциальная диагностика проводится с перечисленными выше болезнями.

Лечение. Выделяют несколько групп препаратов, не меняющих прогрессирования заболевания, но уменьшающих акинето-ригидные проявления.

1. Центральные холинолитики, блокирующие М-холинорецепторы в ЦНС: *циклодол, паркопан, динезин, тропацин, норакин, амедин* и др. Назначаются в постепенно нарастающей дозе. Ограничено применение у пожилых людей. Побочный эффект проявляется сухостью во рту, нарушением аккомодации, запорами, иногда задержкой мочи.
2. *Мидантан* (амантадин). Препарат стимулирует выделение дофамина из пресинаптических окончаний. Применяется в дозе 100-300 мг/сут. Комбинируется с холинолитиками, L-ДОФА.
3. Трициклические антидепрессанты (*амитриптилин, имипрамин*). Препараты уменьшают обратный захват дофамина из синаптических пространств и обладают холинолитической активностью. Назначаются в умеренных, постепенно нарастающих дозах (имипрамин до 40 мг/сут, амитриптилин до 100 мг/сут.).
4. Ингибиторы моноаминоксидазы (MAO). *Юмекс* (селегилин, L-депренил) является селективным ингибитором MAO, может назначаться в отличие от других ингибиторов MAO в сочетании с препаратами L-ДОФА. Имеются предположения, что юмекс способствует замедлению развития паркинсонизма. С этих позиций рекомендуют назначать его на ранних стадиях по 5 мг 2 раза в сутки. Чаще применяют в комбинации с препаратами L-ДОФА.
5. Препараты, содержащие L-ДОФА. Лучшими считаются препараты, содержащие помимо L-ДОФА ингибиторы декарбоксилазы, которые уменьшают периферический эффект, увеличивают концентрацию L-дофа в плазме крови. Такими препаратами являются *наком, синемет, мадопар*. Назначаются в медленно нарастающих дозах, средняя терапевтическая доза – 700-1000 мг/сут. В настоящее время имеются аналогичные препараты пролонгированного действия: *синимет CR, наком CR, мадопар HBS*.
6. Агонисты дофаминовых рецепторов. Используется *парлодел (бромкриптин, перголид)* и незерголиновые производные (ро-

пинерол или достинекс) – препараты способные непосредственно стимулировать дофаминовые рецепторы. Начинают лечение с 1,25 мг после ужина, средняя терапевтическая доза – 30 мг/сут. Уникальным агонистом дофаминовых рецепторов нового поколения является *прамипексол (мирапекс)*, селективно воздействующий на D₃ рецепторы. Считается, что на ранних стадиях болезни применение мирапекса позволяет отсрочить назначение L-дopa примерно на 36 месяцев. На поздней стадии препарат позволяет снизить дозу ДОФА на 25%. Лечение мирапексом начинают с малых доз с постепенным их наращиванием до 1,5-4,5 мг/сут. в три приема.

7. Ингибиторы катехол-О-метилтрансферазы (COMT-ингибиторы). Эффект реализуется через ингибирование COMT, фермента, расщепляющего леводопу в плазме, и поддержании тем самым ее концентрации на необходимом уровне более длительный срок. Используются препараты *энтакапон, толкапон*, которые назначаются в дозе 400 мг/сут. Применяются в сочетании с L-ДОФА содержащими препаратами, для монотерапии не пригодны.
8. Большим рекомендуется обязательная лечебная физкультура, курсы массажа, общеукрепляющая терапия.
9. Не доказано преимущества нейрохирургического лечения.

Прогноз. В среднем через 3-6 лет развивается резистентность к медикаментозной терапии, сопровождающаяся появлением побочных эффектов:

- желудочных – тошнота, рвота, потеря аппетита, снижение массы тела;
- сердечно-сосудистых – ортостатическая гипотония, аритмии;
- депрессии;
- неврологических – дискинезии, феномен включения-выключения, феномен «беспокойных ног» и т.д.

Гепатолентикулярная дегенерация (болезнь Вильсона – E83.0)

Симптоматика данного заболевания, как и описанные выше, также вызывается поражением преимущественно экстрапирамидных структур головного мозга, однако по патогенезу может быть отнесено к группе наследственных болезней, связанных с нарушением минерального обмена.

В истории его изучения можно выделить три этапа. Первый этап продолжался до 40-х годов XX столетия и был связан с утверждением нозологической самостоятельности заболевания. В 1883 г. С. Westphal описал данное заболевание под названием "псевдосклероз". В 1912 г.

S.A.Wilson аналогичную патологию описывает под названием " прогрессирующая лентикулярная дегенерация", указывая на сочетание при ней поражений печени и мозга. В том же году H.Hall доказывает идентичность обеих форм патологии и предлагает название "гепатолентикулярная дегенерация".

Второй этап связан с обнаружением у больных гепатолентикулярной дегенерацией дефицита церулоплазмينا (голубого белка), вызывающего нарушение метаболизма меди (Scheinberg I., Gitlin D., 1952; Baern A., Kunkel H., 1952).

Третий этап начался с 1956 г., когда J.Walshе открыл медьэлиминирующую способность d-пеницилламина (d-ПАМ) и предложил этот препарат для лечения гепатолентикулярной дегенерации (ГЛД). В СССР большой вклад в изучение заболевания внес Н.В. Коновалов.

Тип наследования – аутосомно-рецессивный. Распространенность в мире гомозиготного носительства ГЛД оценивается в 1 на 200000 населения, гетерозиготного - 1 на 200. Мутантный ген картирован на длинном плече 13 хромосомы (13q14.2–q21).

Патогенез и патанатомия. Согласно последним данным, мутация в виде делеции, вставки или точечной мутации в гене, детерминирующем синтез *медьтранспортирующей АТФазы Р-типа*, изменяет структуру и функцию медьсодержащих протеинов. К настоящему времени в тканях организма выделены 3 класса таких белков: белки с низкой – 10000-11000, средней – 31000-34000, высокой – 150000 относительной молекулярной массой. В мозге, печени, почках преобладают белки с низкой молекулярной массой. Церулоплазмин (ЦП) является основным, прочно связывающим медь, белком, вырабатывается в печени и имеет относительную молекулярную массу 130000. В плазме крови в норме содержится небольшое количество меди, связанной непрочными связями с альбуминами и аминокислотами, 90-95% меди прочно связано с ЦП. Ежедневно в организм с продуктами питания поступает от 2,5 до 5 мг меди. 50% ее всасывается в кровь и связывается с альбуминами – "прямая" медь. Она составляет 5-10% всей циркулирующей в организме меди. "Прямая" медь транспортируется в ткани, депонирующая медь: 60-90% в печень, остальная часть в нервные клетки, почки и т.д. 0,5-1 мг поступившей меди идет на синтез церулоплазмينا, медьсодержащих ферментов – цитохромоксидазы, моноаминооксидазы, тирозина и др. Не утилизированная медь выводится с желчью. Предполагается, что одним из механизмов развития ГЛД является накопление избыточной меди в тканях из-за недостаточного количества медьсвязывающего и выводящего церулоплазмينا.

Существуют и другие гипотезы патогенеза заболевания. В частности – лизосомальная, при которой полагают наличие первичного генетического дефекта в секвстрирующей функции лизосом. Высказывается гипотеза о появлении в организме патологических медьнакапли-

вающих белков, или о сохранении в организме взрослых эмбрионального характера обмена меди и т.д.

Клиника. Симптоматика возникает из-за висцеральных и мозговых расстройств, не всегда имеющих параллельность в своем проявлении или определенную последовательность. Однако принято выделять две стадии болезни – преневрологическую и неврологическую. Преневрологическая стадия может протекать бессимптомно или с висцеральными нарушениями. Наиболее частым висцеральным расстройством, дающим основание для подозрения ГЛД, является патология печени: гепатиты, циррозы.

Неврологическая стадия (по Н.В. Коновалову) подразделяется на 4 формы:

Ригидно-аритмогиперкинетическая форма начинается в детском или подростковом возрасте (10-12 лет), имеет злокачественное течение. Летальный исход возможен через 2-3 года. В клинической картине преобладает акинето-ригидный синдром в сочетании с хореоформными, торсионно-дистоническими гиперкинезами, нарастающим слабоумием.

Дрожательно-ригидная форма встречается чаще других. Начинается в возрасте 15-20 лет, течет медленно, с ремиссиями. В клинической картине доминирует акинето-ригидные проявления в сочетании с тремором.

Дрожательная форма имеет более позднее начало (20-30 лет), наиболее медленное течение, в клинической картине преобладает тремор, изменения тонауса присоединяются на поздних стадиях.

Экстрапирамидно-корковая форма встречается реже, нередко является финальной стадией других форм. Характеризуется сочетанием экстрапирамидных расстройств с апоплектиформно развивающимися пирамидными парезами, параличами, судорожными пароксизмами.

Ключевые диагностические признаки:

1. Наличие клинических признаков, отмеченных выше.
2. Наличие колец Кайзера-Флейшера – отложения меди по заднему краю роговицы в виде темно-зеленого кольца (необязательно на ранних стадиях).
3. *Снижение церулоплазмина в сыворотке крови.* Норма – 1,65-2,3 мкмоль/л. (0,14-0,20 ед. оптической плотности). У гомозиготных носителей ГЛД снижение ЦП фиксируется после первых 6 мес. жизни до уровня 0 - 0,66 мкмоль/л. и держится весь последующий период.
4. Снижение "общей" меди в сыворотке крови (норма 15,74-22,0 мкмоль/л.) и повышение "прямой", ионной, не связанной с ЦП (норма – 1,34 (0,24 мкмоль/л.).

5. Повышение содержания меди в суточном количестве мочи при норме 0,58-1,74 мкмоль/сутки.

6. Реже используется исследование биоптата печени на медь.

* Пункты 3-5 в совокупности с указаниями на наследственную отягощенность, информацией о имеющихся место нарушениях со стороны печени позволяют проводить выявление гомозиготного носительства на доневрологической стадии. На п.п. 2-5 базируется дифференциальная диагностика.

Дифференциальная диагностика проводится с рассеянным склерозом, хроническими формами энцефалитов, деформирующими мышечными дистониями и другими наследственными поражениями экстрапирамидной системы, токсическими энцефалопатиями.

Лечение.

1. Ограничение поступления меди в организм. Пациентам рекомендуется исключить из пищи продукты, богатые медью – орехи, шоколад, грибы, какао, печень, виноградные вина, ракообразные, куриные потроха, бобовые, мозги, овсяную крупу, треску и др. Возможно использование препаратов, понижающих всасывание меди в кишечнике – калия сульфид, ионообменные смолы, диэтиленetriаминпентоуксусная кислота. Они назначаются:

- при непереносимости d-ПАМ;
- больным в преневрологической стадии;
- при достижении стойкого отрицательного медного баланса;
- во время перерывов лечения d-ПАМ;
- в комбинации с d-ПАМ больным, у которых, при его длительном назначении в дозах до 2 г/сут., не происходит достаточного выведения меди.

Замечено замедление всасывания меди при назначении аскорбиновой кислоты в дозе 0,5 – 2-3 раза в сутки.

2. Выведение продуктов нарушенного обмена. Ведущим среди препаратов данного действия в настоящее время являются *d-пеницилламин* и его аналоги – *купренил* (Польша), *металлкаптаза* (Югославия). Принципы применения: 1) постоянное прием лекарства с небольшими перерывами; 2) постепенное наращивание дозы, начиная с 0,15 во время еды и увеличивая в зависимости от переносимости и эффекта до 0,6-1,8 в сутки. В первый год перерывов желательно не делать. В дальнейшем, при хорошей компенсации, возможны перерывы от 5 недель до 3 мес. Контролем служат снижение "прямой" меди в сыворотке крови, положительная клиническая динамика симптомов. При непереносимости d-ПАМ возможно назначение *триетина* по 400-800 мг 3 раза в сутки перед едой.

3. Имеются сведения об эффективности использования металлов конкурентов меди – *натрия тетрабората (бурь)*, *цинка сульфата* в дозе 0,15 – 2-3 раза в день. Цинка сульфат назначают при: а) непереносимости d-ПАМ;

носимости d-ПАМ, б) отсутствии эффекта от назначения больших доз d-ПАМ, в) во время перерывов лечения d-ПАМ, г) при наличии признаков недостаточности цинка.

4. При медеэлиминирующей терапии больным показано проведение 3-4 раз в год курсов витамина В₆ 5% по 2 мл. – 25-30 инъекций.

5. К новому многообещающему средству для лечения болезни Вильсона относят *тетратиомолибдат*. Критериями эффективности терапии, как и при лечении d-ПАМ, являются положительная клиническая динамика, снижение концентрации «прямой меди» в сыворотке крови и повышение ее концентрации в моче.

Течение при положительном влиянии медеэлиминирующих препаратов благоприятное, больные длительные годы могут сохранять трудоспособность. Однако имеется около 5% форм ГЛД резистентных к существующей терапии. Такие больные умирают в течение 1-5 лет с момента появления неврологических симптомов. К злокачественным вариантам течения относятся детские и юношеские формы.

Деформирующие мышечные дистонии (G24)

В настоящее время (Marsden, 1987) среди ДМД выделяют следующие формы:

1. *Фокальная дистония* (блефароспазм, оромандибулярная дистония, спастическая кривошея, писчий спазм, амбулаторный спазм стопы, спастическая дисфагия и дисфония). При фокальных дистониях вовлечена одна анатомическая область.
2. *Сегментарная дистония* – вовлечены две и более области тела, например, кривошея и торсионный спазм руки.
3. *Генерализованная дистония* – вовлечено либо все тело, либо несколько смежных областей. В отечественной литературе она чаще именуется как деформирующая мышечная торсионная дистония (ДМТД).
4. *Гемидистония* – вовлечены гомолатерально рука и нога либо вся половина тела.
5. *Мультифокальная дистония* – имеет место сочетание двух и более фокальных форм.

Все разновидности дистоний помимо нозоспецифических признаков имеют ряд общих. К ним относятся:

1. Дистоническая поза – каждая форма характеризуется своим действием: закрывание глаз – блефароспазм, ротация голов и т.д.
2. Дистония действия – при каждой дистонии затрудняется определенное действие: открывание и удержание открытых глаз, глотание, письмо и т.д.

3. Зависимость и изменчивость дистонии от положения тела: в положении лежа симптомы уменьшаются, в положении стоя – увеличиваются.
4. Влияние эмоционального и функционального состояния пациента – симптомы усиливаются при волнении, движениях.
5. Корректирующие жесты – пациенты используют для уменьшения гиперкинезов некоторые движения и жесты (придерживание головы, поддержка руки во время письма и др.).
6. Парадоксальные кинезии – кратковременное уменьшение или исчезновение дискинезий при изменении характера действий (исчезновение кривошеи при беге или вождении машины, писчего спазма – при письме мелом и т.д.).
7. Ремиссии (у больных кривошеей бывают спонтанно в 20-30% случаев).
8. Сочетание фокальных форм и переход одних форм в другие.

ДМД могут иметь наследственную детерминированность и возникать по целому ряду других причин. Программой предусматривается изучение ДМТД.

Деформирующая мышечная торсионная дистония (G24.1)

Данная форма ДМД впервые описана в 1908 г. Swalbe, свое название получила в 1919 г. (Mendel). Из отечественных невропатологов большое внимание данной патологии уделено С.Н. Давиденковым.

Тип наследования может быть аутосомно-доминантным и аутосомно-рецессивным. Среди аутосомно-доминантной формы выделены две разновидности:

дофазависимая форма (14q22) обусловлена точечной мутацией или делецией нуклеотидов в гене, детерминирующем синтез *ГТФ-циклогидролазы-1*;

дофанезависимая форма (9q34) связана с мутацией по типу делеции в гене, детерминирующем образование *торсина А*.

Аутосомно-рецессивная дофазависимая форма (11p11.5) связывается с недостатком *тирозингидроксилазы*, вызванным точечной мутацией в соответствующем гене.

Патанатомия и патогенез. При патоморфологических исследованиях обнаруживаются изменения в чечвицеобразных, красных, субталамических ядрах и зубчатом ядре мозжечка. Патогенез связывается с возникновением медиаторного и функционального дисбаланса в системе экстрапирамидных ядер, корково-экстрапирамидных связях, системах тонико-фазической активации.

Клиника. Выделяют три варианта заболевания: *ранний* – болезнь начинается в первые два года жизни; *ювенильный* – начало болезни соотносится с возрастом 5-15 лет; *поздний* – дебют расстройства со-

относится с возрастом, превышающим 15 лет. На ювенильный вариант приходится около 80% случаев.

Ключевые диагностические признаки:

1. Наличие дистонических изменений тонуса мышц со своеобразными вращательными судорогами мышц шеи, туловища, проксимальных отделов конечностей.
2. Начало в детском, юношеском возрасте, прогрессирующее течение.
3. Наличие похожих расстройств в семье.
4. Отсутствие признаков других заболеваний, вызывающих деформирующий дистонический синдром.

* Специфических инструментально-лабораторных критериев нет.

Дифференциальная диагностика осуществляется с гепатолентикулярной дистрофией, энцефалитами, нейролептическими и другими токсическими дискинезиями. Возможна ДНК-диагностика и дифференциальная диагностика.

Лечение. Обнадеживающим является хирургическая стереотаксическая деструкция вентролатерального ядра таламуса (Кандель Э.Я., 1971). Симптоматическая терапия заключается в назначении центральных холинолитиков (*циклодол, ромпаркин, амедин*), периферических холинолитиков (*баклофен*), транквилизаторов (*эленциум, седуксен, тазепам* и т.д.), противосудорожных (*антилепсин*). Иногда положительный эффект наблюдается при назначении бета-адреноблокаторов (*анаприлин, обзидан*). При дофазависимых формах положительный эффект может быть получен от дофаминэргических препаратов (*наком, синемет, мадопар*).

Прогноз для жизни относительно благоприятный. Течение медленно прогрессирующее или стационарное.

Эссенциальный тремор (G25.0)

Тип наследования – аутосомно-доминантный. Патологический ген картирован на длинном плече 3 хромосомы (3q13).

Патогенез связан с нарушением медиаторного обмена в бледном шаре. Характер генной мутации и обменный дефект не известны.

Ключевые диагностические признаки:

1. Наличие мелкого тремора кистей рук, реже головы, нижней челюсти, языка, частотой 7-11 гц.
2. Семейный характер заболевания, доминантный тип передачи.
3. Отсутствие прогрессирования или медленное прогрессирование.
4. Отсутствие нарушений интеллекта.

5. Уменьшение тремора в спокойном состоянии, после приема алкоголя, бета-блокаторов.

* Специфических инструментально-лабораторных критериев нет.

Течение стационарное или медленно прогрессирующее, *прогноз* благоприятный.

Дифференциальная диагностика проводится с гепатоцеребральной дегенерацией.

Лечение симптоматическое, положительный эффект отмечается при приеме транквилизаторов, витамина В₆, центральных холинолитиков (*циклодол, амедин, артан*), бета-блокаторов (*анаприлин, обзидан, индерал*).

Болезни с преимущественным поражением пирамидных путей

Семейный спастический паралич Штрюмпеля (G11.4)

Симптоматика наследственного спастического паралича впервые описана в 1886 г. А. Штрюмпелем. В последние десятилетия была описана целая группа клинически похожих заболеваний, патоморфологической основой которых является преимущественная дегенерация пирамидных путей боковых столбов спинного мозга, имеющих разные типы наследования и место локализации мутантного гена.

Наследование:

1) Аутосомно-доминантное: А тип (14q) проявляется в 1-4 десятилетиях жизни; Б тип (2p21-p24) – симптоматика возникает на 3-7 десятилетиях жизни и В тип (15q11.1).

2) Аутосомно-рецессивное – изолированная форма (8q) проявляется как доминантный А тип в 1-4 десятилетиях после рождения.

3) Х-сцепленные формы проявляется в 1-2 десятилетиях. Для них определены мутантные гены, их локализация и биохимический дефект: изолированная форма (Xq22) – *протеолипидный белок*; осложненная форма (Xq28) – *фактор адгезии нейронов*.

Ключевые клинические признаки:

1. Медленно нарастающий нижний спастический парализ. Ограничения движений преимущественно детерминируются повышенным тонусом. На поздних стадиях в патологический процесс могут вовлекаться и верхние конечности, присоединяются тазовые расстройства. Интеллект не страдает.
2. Семейный характер расстройства.

3. Отсутствие признаков других заболеваний, сопровождающихся развитием спастических нижних парапарезов.

* Специфических инструментально-лабораторных критериев нет. Выявляемое снижение соматосенсорных вызванных потенциалов дополняет клинические данные, но не является специфическим.

Помимо "чистых", изолированных форм спастическая параплегия может сочетаться с другими нарушениями, что делает настоящую группу заболеваний достаточно разнообразной. В нее входят:

- *спастическая параплегия с амиотрофиями верхних конечностей* (передача аутосомно-доминантная, возраст проявления – 1-3 десятилетие);
- *спастическая параплегия с перонеальными мышечными атрофиями* (аутосомно-доминантная, 1-6 десятилетие);
- *синдром Тройера* (спастическая параплегия, малый рост, задержка психического развития, амиотрофия, атетоз, имеет аутосомно-рецессивную передачу, возникает на 1-м десятилетии жизни);
- *синдром Шарлеву-Сагьена* (спастическая параплегия, дистальные амиотрофии, атаксия, наследование аутосомно-рецессивное, развивается в 1-м десятилетии);
- *синдром Кьеллина* (спастическая параплегия, макулярная дегенерация, деменция, наследование аутосомно-рецессивное, время проявления первых симптомов – 1-е десятилетие);
- *синдром Шагрена-Ларсона* (спастическая параплегия, ихтиоз, задержка психического развития, аутосомно-рецессивный вариант, манифестирование в 1-м десятилетии);
- *спастическая параплегия с атрофией зрительного нерва, дизартрией* (аутосомно-рецессивная форма, начало в 1-2-м десятилетиях);
- *спастическая параплегия с атетозом* (аутосомно-доминантная передача, проявляется с 1-го десятилетия);
- *спастическая параплегия с сенсорной нейропатией* (аутосомно-доминантная, начало в 1-2 десятилетиях);
- *синдром Маста* (спастическая параплегия с дизартрией, деменцией, атетозом – аутосомно-рецессивная, начало в 1-2 десятилетиях);
- *спастическая параплегия с пигментными расстройствами* (аутосомно-доминантная, аутосомно-рецессивная, начинается на 1-2 десятилетиях жизни).

Течение. Прогрессирует заболевание в большинстве случаев медленно, не меняя продолжительность жизни. Наиболее благоприятными вариантами являются доминантные формы.

Лечение симптоматическое. Значение имеет разработка долговременной программы ЛФК и физиотерапевтических процедур, проведение правильной профессиональной ориентации. Из медикаментов назначаются препараты, понижающие спастичность:

1. Бензодиазепины (*седуксен, тазепам, элениум, мезапам, нозепам* и т.д.).

2. *Баклофен (люресал)* – вызывает пресинаптическое торможение терминалей афферентных волокон. Лечение начинается с малых доз препарата с последующим увеличением до 30-80 мг/сут.

3. *Мидокалм* по 0,05-0,1 г 2-3 раза в день – блокирует полисинаптические спинальные рефлекссы.

4. *Дандролен (дандриум)* имеет антиспастический эффект, средняя доза 100-150 мг/сут.

Факоматозы (Q85)

Факоматозы (гр. *phakos* - чечевица, пятно) относятся к наследственным эктодермомезодермальным дисплазиям и проявляются поражениями глаз, кожи, нервной системы, внутренних органов. Обязательный симптом этой группы заболеваний – наличие пигментных пятен на коже или сетчатке глаза. Группу классических факоматозов представляют нейрофиброматоз Реклингхаузена, туберозный склероз Бурневилля - Прингла, энцефалотригеминальный ангиоматоз Стерджа - Вебера - Краббе и цереброретиновисцеральный ангиоматоз Гиппеля - Ландау. Первые две формы развиваются вследствие поражения нейроэктодермальных образований, вторые – мезодермальных слоев.

Нейрофиброматоз Реклингхаузена (Q85.0)

Заболевание встречается с частотой 1 случай на 2500 -3000 новорожденных.

Наследование – аутосомно-доминантное с высокой пенетрантностью гена и значительными вариациями экспрессивности.

Этиология. Выделяют классическую периферическую форму (нейрофиброматоз-1), при которой патологический ген локализован в 17-й хромосоме (17q11.2) и центральную форму (нейрофиброматоз-2), патологический ген которой находится в 22-й хромосоме (22q11 – q13.1).

Патогенез. Заболевание обусловлено разрастанием эктодермальных элементов в коже, периферических нервах, ЦНС, других органах. Наиболее характерно появление опухолей округлой формы диаметром 1-2 см., иногда более пигментированных, чем остальные участки ко-

жи. В отдельных случаях опухоли могут достигать значительных размеров. При 1-м типе заболевания мутантный ген нарушает синтез «нейрофибромина», при 2-м типе – «мерлин/шванномина».

Ключевые диагностические признаки:

1. Наличие нейрофибром на коже. При большом их количестве возможно диффузное увеличение пораженного участка тела, слоновость.
2. Наличие пигментных пятен типа "кофе с молоком" на коже. При их количестве более 6 с диаметром не менее 1,5 см. допустимо диагностировать нейрофиброматоз при отсутствии каких-либо других симптомов.
3. Наличие белесоватого пятна (гемартома, узелок Лиша) на радужке – характерный признак нейрофиброматоза-1.
4. Неврологические знаки неспецифичны, при центральной форме нейрофиброматоза могут соответствовать неврологическим признакам мозговых опухолей.
5. Множественные опухоли на компьютерных и ядерно-магнитных томограммах.
6. Семейный характер расстройства.

Дифференциальная диагностика центральных форм проводится с другими объемными процессами.

Лечение. Консервативного не существует. Хирургические вмешательства выполняются с целью ликвидации косметических дефектов и при интракраниальных, спинальных локализациях нейрофибром, нарушающих функцию нервной системы.

Течение длительное, возможно саркоматозное перерождение.

Туберозный склероз (болезнь Бурневилля - Прингла - Q85.1)

Наследование заболевания аутосомно-доминантное.

Этиология. Выделяют два типа. Для 1-го типа (9q34.1–q34.2) характер мутации гена и биохимический дефект не изучены; 2-й тип (16p13.3) связан с экспансией триплетов в гене, детерминирующем синтез «туберина». Известны спорадические случаи.

Патогенез. Нарушение формирования зародышевых листков из эктодермы влечет развитие в мозговом веществе, эпендиме желудочков, коже, внутренних органах опухолеподобных образований, имеющих различную величину.

Ключевые клинические признаки:

1. Наличие множественных узелков на коже лица, располагающихся симметрично по обе стороны носа в виде "бабочки", размером от 1 до 3,5 мм.

2. Очаги депигментации на коже могут сочетаться с пятнами гиперпигментации типа "кофе с молоком" (встречаются у 90% больных).
3. Наличие "факом" – ретинальных опухолей, располагающихся в задних отделах глаза.
4. Неврологические проявления неспецифичны, выражаются в судорогах, отставании психического развития, различных очаговых знаках. Они приобретают значимость при наличии симптомов п.п. 1-3.
5. На КТ, ЯМРТ возможна визуализация кальцинированных мозговых туберозных узелков.

Течение прогрессирующее.

Дифференциальная диагностика проводится с другими факоматозами, опухолями.

Лечение симптоматическое. По показаниям – нейрохирургическое. Для устранения косметических дефектов на лице проводится дермабразия.

Энцефалотригеминальный ангиоматоз (синдром Стерджа-Вебера - Q85.8)

Наследуется по аутосомно-доминантному и аутосомно-рецессивному типу, чаще встречаются спорадические случаи.

Патогенез заключается в формировании сосудистых пятен (ангиоматоз – сеть венул) на коже, чаще по ходу ветвей тройничного нерва, в мозговых оболочках. Оболочечные ангиомы оказывают компрессирующее воздействие на мозговое вещество, вызывая тем самым функционально-морфологические нарушения.

Ключевые клинические признаки:

1. Сосудистые пятна красного или красно-бордового цвета на коже лица, шеи.
2. Судорожные пароксизмы джексоновского характера или иные очаговые неврологические расстройства в сочетании с кожными поражениями.
3. Семейный характер болезни.
4. Данные КТ, ЯМРТ неспецифичны. Могут выявляться участки атрофии мозга, гидроцефалия.

Течение медленно прогрессирующее.

Лечение симптоматическое, при судорогах – антиконвульсанты. В косметических целях проводят пластические хирургические операции.

Помимо описанных форм имеются и другие более редкие факоматозы: системный цереброретиновисцеральный ангиоматоз Гиппеля-Линдау, атаксия-телеангиэктазия Луи-Бар, базально-клеточные неву-

сы, врожденный ангиоматоз спинного мозга, ретинооптикомезэнцефальный ангиоматоз и т.д. Изучение их не входит в университетскую программу по неврологии.

Литература

1. Архипов Б.А., Карпухина Л.О. Современные представления о патогенезе факоматозов // Ж-л неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, 1996, N 4, т. 96. – С. 110-116.
2. Болезни нервной системы. Руководство для врачей. Под ред. Н.Н. Яхно, Д.Р. Штульмана. – М.: М, 2001, Т. 1.– 743 с., Т. 2 – 478 с.
3. Иванова-Смоленская И.А., Верещагин Н.В., Иллариошкин С.Н. и др. Анализ экспансии триплетов – новый молекулярно-генетический метод изучения механизма мутаций в нейрогенетике (на примере хореи Гентингтона) // Ж-л неврологии и психиатрии им С.С. Корсакова, 1995, № 1, т. 95. – С. 52 - 57.
4. Иллариошкин С.Н. Наследственные заболевания нервной системы: сводный каталог генов и возможности ДНК-диагностики // Неврологический журнал, № 6, 1998. – С. 44-49.
5. Иллариошкин С.Н., Друзина Е.Б., Багиева Г.Х, Маркова Е.Д. и др. Болезнь Фридрайха: истинный спектр клинических проявлений в свете возможностей ДНК - диагностики // Ж-л неврологии психиатрии им. С.С. Корсакова, № 8, 1999. – С. 31 - 34.
6. Лекарь П.Г., Макарова В.А. Гепатоцеребральная дистрофия. – М.: М., 1984. – 206 с.
7. Неврология. /Под ред. М. Самуэляса/. – М.: Практика, 1997. – 638 с.
8. Орлова О.Р. Фокальные дистонии // Ж-л неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, 1997, № 4. – С. 66-68.
9. Пономарев В.В., Антонов И.П., Пономарева Е.Н. Паркинсонизм (клиника, диагностика, лечение). Методические рекомендации МЗ РБ. Минск, 2001. – 15 с.
10. Якимовский А.Ф., Пушнова Е.А., Ахмедова С.Н., Автономов В.В. Молекулярно - генетические и токсико-экологические основы этиологии и патогенеза болезни Паркинсона (паркинсонизма) // Ж-л неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, 1997, № 4.– С. 69 - 73.

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ НЕРВНО-МЫШЕЧНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Эту значительную группу заболеваний подразделяют на четыре подгруппы:

1. *Спинальные мышечные дистрофии (амиотрофии - G12)*: Вердинга-Гофмана, Кугельберга-Веландера, лопаточно-перонеальная форма, болезнь двигательного нейрона – боковой амиотрофический склероз и т.д.
2. *Невральные мышечные дистрофии (амиотрофии – G60)*. В настоящее время эта группа заболеваний, основным из которых ранее считалась невральная амиотрофия Шарко-Мари-Тута, согласно МКБ X отнесена в раздел «наследственные и идиопатические невропатии». К ним относятся: болезнь Шарко-Мари-Тута, Дежерина-Сотта, наследственная моторная и сенсорная невропатия типы I-IV, гипертрофическая невропатия у детей, перонеальная мышечная атрофия, синдром Русси-Леви, болезнь Рефсума и т.д.
3. *Болезни нервно-мышечного синапса (G70- G73)*: миастения, миотония Томсона, пароксизмальные миоплегии.
4. *Прогрессирующие мышечные дистрофии(G71) (миопатии)*: поясно-конечностная форма Эрба-Рота, псевдогипертрофическая форма Дюшена, поздняя псевдогипертрофическая форма Беккера, офтальмоплегическая миопатия и др. В основе патогенеза лежит первичное поражение мышечной ткани.

Нервно-мышечные болезни имеют различные типы наследования, различную частоту встречаемости. Имеется достаточное количество литературы по данному разделу, поэтому здесь отражены наиболее часто встречающиеся формы и их диагностические критерии.

Спинальные мышечные дистрофии (амиотрофии)

В группу входит большое количество нервно-мышечных заболеваний с различным типом наследования, фенотипическими признаками, течением и прогнозом.

Ключевые клинические признаки группы:

1. Прогрессирующая атрофия мышц в сочетании с признаками поражения передних рогов спинного мозга:
 - а) отсутствие сухожильно-периостальных рефлексов;
 - б) наличие мышечных фасцикуляций;
 - в) ЭМГ - признаки поражения передних рогов спинного мозга.

2. Семейный характер заболевания.

3. Отсутствие признаков других заболеваний, сопровождающихся нервно-мышечными расстройствами.

Дифференциальная диагностика проводится с первичными миодистрофиями, воспалительными поражениями нервов и спинного мозга, миастенией, боковым амиотрофическим склерозом и другими метаболическими, токсическими, паранеопластическими миопатическими синдромами. Возможна ДНК-зондовая диагностика.

Особенности отдельных форм

Болезнь Вердинга – Гоффмана

(детская спинальная мышечная атрофия I тип – G12.0)

Наследование – аутосомно-рецессивное. Распространенность – 1: 25 000 новорожденных. Предполагается, что настоящую форму амиотрофии детерминирует мутантный ген (5q13), аналогичный таковым при амиотрофии Кугельберга-Веландера (юношеская форма, тип III) и «промежуточной форме» (детская форма, тип II), ответственный за продукцию «фактора выживания мотонейронов» (SNM).

Ключевые клинические признаки:

1. Слабое шевеление плода.
2. Наличие парезов конечностей с первых дней жизни ребенка (заболевание проявляется в первые 5 месяцев), быстрое прогрессирующее.
3. Возможен бульбарный синдром, фасцикуляции языка; сухожильно-периостальные рефлексы угнетены.
4. Миографические признаки поражения передних рогов спинного мозга.
5. Отсутствие признаков других заболеваний, сопровождающихся поражением спинного мозга.

Смерть наступает от респираторных заболеваний в течение полутора лет.

Болезнь Кугельберга-Веландера

(ювенильная форма спинальной амиотрофии III тип – G12.1)

Встречается с частотой 1,2 на 100 000. При рождении ребенок оценивается как здоровый.

Ключевые клинические признаки:

1. Начало заболевания между 2 и 15 годами.
2. Атрофии развиваются с проксимальных отделов (напоминает форму Эрба).

3. Характерны фасцикуляции.
4. ЭМГ данные указывают на переднероговое поражение.
5. Иногда возможно повышение в 2-4 раза выше нормы концентрации сывороточной креатинфосфокиназы.
6. Отсутствие признаков других заболеваний, сопровождающихся поражением спинного мозга.

Течение медленно прогрессирующее. Больные с ювенильной формой спинальной амиотрофии после установления диагноза живут 20-40 лет. Детская форма II типа занимает как бы промежуточное положение между изложенными вариантами.

Лечение симптоматическое. При необходимости проводится ортопедическая коррекция. Массаж и легкая лечебная физкультура способствуют профилактике контрактур. Как при всех наследственных заболеваниях необходимо проводить медико-генетическое консультирование.

Наследственные и идиопатические невропатии (невральные амиотрофии)

За последние годы на основании медико-генетических методов обследования выделено, как отмечено выше, большое количество разновидностей наследственного множественного поражения периферических нервов с преимущественными двигательными (амиотрофии), сенсорными, вегетативными или смешанными клиническими проявлениями. При этом заболевания имеют ряд схожих и нозоспецифических признаков.

Ключевые диагностические признаки группы:

1. Прогрессирующая атрофия мышц в сочетании с признаками поражения периферических нервов:
 - а) отсутствие сухожильно-периостальных рефлексов;
 - б) сочетание (невральные формы) двигательных нарушений с сенсорными (чаще по полиневритическому типу) расстройствами;
 - в) ЭМГ - признаки снижения скорости проведения сигналов по нервным волокнам.
2. Семейный характер заболевания.
3. Отсутствие признаков других заболеваний, сопровождающихся нервно-мышечными расстройствами.

Дифференциальная диагностика проводится с первичными миодистрофиями, воспалительными поражениями нервов и спинного мозга, миастенией, боковым амиотрофическим склерозом и другими метаболическими, токсическими миопатическими синдромами. Возможной стала ДНК-диагностика и дифференциальная диагностика клинических разновидностей самой группы.

Особенности отдельных форм

Невральная амиотрофия Шарко-Мари-Тута (G60.0)

Раньше это расстройство рассматривалась как одно заболевание. Сейчас в группу включено значительное количество наследственных моторных и сенсорных полинейропатий (НМСН). Выделяют пять основных типов болезни, каждый из которых имеет еще подтипы, обусловленные характером передачи патологического гена, течением, прогнозом.

1 тип – демиелинизирующая форма болезни Шарко-Мари-Тута. Имеет 2 подтипа, передается по аутосомно-доминантному пути. Подтип 1А связан (17p11.2) с нарушением синтеза «*белка P₂₂ периферического миелина*». Подтип 1В (1g22- g23) детерминирован нарушением синтеза «*белка P₀ периферического миелина*».

2 тип – аксональная форма. Имеет 4 подтипа: 2А (1p36), 2В (3g13- g22), 2С (локализация патологического гена не известна), 2D (7p14). Все заболевания данного типа передаются по аутосомно-доминантному пути, генетический дефект и биохимические маркеры не выяснены.

3 тип – гипертрофический неврит (болезнь Дежерина–Сотта) с аутосомно-доминантной передачей. Имеется два подтипа: 3А (17p11.2), 3В (1g22-g23) и аналогичные с 1-м подтипом белковые нарушения.

4 тип – аутосомно-рецессивная форма имеет 3 подтипа: 4А (8g13-g21.1), 4В (11g23), 4С (5g23-g33). Для них так же не выяснен характер генных мутаций и биохимический дефект.

5 тип – X-сцепленная форма (Xg13.1) связана с делецией и точечной мутацией в гене, индуцирующем синтез «*коннексина 32*».

Ключевые диагностические признаки:

1. Гипотрофия мышц начинается с дистальных отделов ног с последующим медленно восходящим распространением на другие отделы.
2. Наличие на ранней стадии фасцикуляций и спазмов мышц в зоне гипотрофии.
3. Нередки нарушения чувствительности по полиневритическому типу.
4. Снижение скорости проведения сигналов при ЭМГ исследовании или электродиагностике.
5. Семейный характер заболевания.

Течение медленно прогрессирующее (кроме 3 типа).

Дифференциальная диагностика различных типов болезни Шарко – Мари – Тута возможна с учетом типа наследования, характера тече-

ния, но полностью решить вопрос возможно только при проведении ДНК-диагностики.

Лечение симптоматическое. Некоторое отличие в лечении имеют демиелинизирующие формы, что будет освещено на примере интерстициального неврита.

Гипертрофический интерстициальный неврит Дежерина-Сотта (G60.0)

Впервые описан J. Degerine и J. Sottas в 1893 г. у брата и сестры под названием "детский гипертрофический интерстициальный неврит". В настоящее время, как отмечено выше, выделяют 2-е его разновидности – тип 3А и 3В в общей группе наследственных моторно-сенсорных невропатий Шарко - Мари - Тута.

Тип наследования – аутосомно-доминантный. Тип 3А связан с точечной мутацией гена ответственного за синтез «белка Р22 периферического миелина», локализованного на коротком плече 17-й хромосомы (17p11.2). Тип 3В – с точечной мутацией гена, локализованного на 1-й хромосоме (1q22-q23), и детерминирующего синтез «белка Р0 периферического миелина».

Патогенез и патанатомия. При микроскопических исследованиях выявляется утолщение периферических нервов конечностей, передних и задних корешков. Гистологическими методами обнаруживается разрастание соединительной ткани оболочек нервов: эндоневрия, периневрия, эпиневррия, что вызывает сдавливание и дегенерацию нервных волокон. В спинном мозге возможны дистрофические изменения краевой зоны передних рогов, волокон задних канатиков, спиноцереbellарных путей.

Ключевые диагностические признаки:

1. Прогрессирующая атрофия мышц нижних (чаще) и верхних конечностей наряду с *утолщением периферических нервов*, заметным при осмотре – возвышающиеся тяжи под кожей, или при пальпации нервных стволов – болезненные узелки.
2. Семейный характер расстройства.
3. Довольно часто возникают боли по ходу периферических нервов, симптомы натяжения.
4. Возможны нарушения чувствительности, вялые парезы, чувствительная атаксия.
5. Отмеченные симптомы могут сочетаться с анизокарией, миозом, симптомом Аргайла-Робертсона, слабостью оральной и глазной мускулатуры, утолщением губ.
6. Снижение скорости проведения нервного импульса по периферическим нервам до 10 и менее м/сек. В ликворе возможно повышение белка.

Дифференциальная диагностика. Проводится с атаксией Фридрайха, другими формами наследственных невропатий, воспалительными и др. нейропатиями.

Течение. Начинается болезнь преимущественно в детском и юношеском возрасте, медленно прогрессирует, иногда возможны ремиссии.

Лечение симптоматическое, проводится с использованием общеукрепляющих и ноотропных препаратов. Отдельные авторы рекомендуют *глюкокортикоиды* в средних терапевтических дозах, что может способствовать ремиссиям.

Болезни нервно-мышечного синапса

Вследствие генетически обусловленных изменений в структуре синапсов, у лиц с этими заболеваниями происходит нарушение передачи сигналов с нервного волокна на мышцу, тем самым расстраиваются двигательные функции. Возможными становятся повышение мышечного тонуса, пароксизмальное снижение мышечного тонуса, повышенная мышечная утомляемость и др.

Миотонии

Как и при предыдущих наследственных расстройствах, группа «миотоний» включает целый ряд заболеваний, встречающихся с различной частотой. В частности сюда входят: дистрофия миотоническая Штейнерта; хондродистрофическая, лекарственная, симптоматическая миотонии; врожденные миотонии Томсена, Беккера; нейромиотония Исаакса; парамиотония врожденная; псевдомиотония. Мы рассмотрим две, наиболее частые разновидности.

Миотония Томсена (G71.1)

Тип наследования – аутосомно-доминантный. Патологический ген, детерминирующий работу «мышечного хлоридного канала», локализован на длинном плече 7 хромосомы (7q23-35). Аналогичную локализацию патологический ген имеет и при рецессивной форме врожденной миотонии (Беккера), клинически трудно отличимой от миотонии Томсена.

Патогенез. Феномен миотонии объясняется нестабильностью мембраны мышечного волокна, что вызывает появление повторяющихся импульсов вслед за одиночным стимулом или коротким периодом сокращения мышцы. Повторяющиеся миотонические импульсы

возникают не спонтанно, а в результате произвольного сокращения или внешнего воздействия.

Ключевые диагностические признаки:

1. Проявляется с грудного возраста.
2. Замедлена фаза расслабления мышц: после плача у ребенка медленно расслабляется лицо; невозможно быстро разжать кулак; перкуссия мышцы вызывает развитие мышечного валика в месте нанесения удара, который медленно исчезает и т.д.
3. "Атлетический" характер телосложения.
4. Уменьшение мышечной блокировки по мере "вработывания".
5. При ЭМГ активное движение или перкуссия вызывают появление высокочастотных разрядов (100-150 Гц), вначале увеличивающихся, а затем убывающих по амплитуде с продолжительностью около 500 мсек.
6. Семейный характер заболевания.

Течение. Заболевание протекает мягко, чаще не прогрессирует, иногда с возрастом миотонический феномен уменьшается.

Лечение симптоматическое. Назначают *дифенин* по 100-200 мг два раза в день или *новокаиномид* по 250-500 мг 3-4 раза в день. В тяжелых случаях предпринимаются попытки назначения глюкокортикоидов. Отмечен эффект от ингибиторов кальциевых каналов (нифедипин по 10-20 мг 3 раза в день). Усиливают миотонию препараты калия, калийсберегающие диуретики, препараты, понижающие содержание липидов, бета-блокаторы.

Дистрофическая миотония (болезнь Штейнерта-Куримана – G71.1)

Тип наследования – аутосомно-доминантный с локализацией патологического гена в 19 хромосоме. Частота заболевания 3-5 на 100 000 населения.

Ключевые клинические признаки:

1. Начало заболевания в возрасте 15-35 лет.
2. Наличие прогрессирующей атрофии мышц лица, плечевого пояса.
3. Наличие миотонического компонента (см. миотонию Томсена).
4. У 85% больных к 25-50 годам развивается катаракта.
5. Семейный характер заболевания.

Течение медленно прогрессирующее.

Дифференциальная диагностика осуществляется с миопатиями, миотонией Томсена, другими редкими формами миотоний. Для большинства миотоний возможна ДНК-диагностика.

Лечение симптоматическое, проводится как при митонии Томсона. Плохо поддается коррекции прогрессирующая мышечная слабость.

Пароксизмальные миоплегии

Группа заболеваний, характеризующихся приступами вялого паралича скелетных мышц, в МКБ X получила название «Периодический паралич» (G72.3). В нее входит *периодический паралич (семейный)*:

- *гиперкалиемический*
- *гипокалиемический*
- *миотонический*
- *нормокалиемический*

Патогенез. В основе лежит нарушение обмена ионов калия, натрия, кальция на мембранах нервно-мышечных синапсов.

Тип наследования. Передача для наиболее частых калиемических форм (гипо-, гипер-, нормокалиемическая) аутосомно-доминантная. При гиперкалиемической форме (17q13.1–q13.3) точечная мутация в гене вызывает нарушение «мышечного натриевого канала, α -субъединицы». Гипокалиемическая форма (1q31–q32) детерминирована нарушением функции кальциевого канала (*дигидропиридиновый рецептор*).

Общие клинические признаки:

1. Приступ нарастающей мышечной слабости вплоть до обездвиженности.
2. Длительность приступа от часа до нескольких недель.
3. Изменение концентрации ионов сыворотки крови (зависит от формы). При гипокалиемической форме во время атаки концентрация калия в крови ниже 3 ммоль/л, при гиперкалиемической – выше 5 ммоль/л.
4. Семейный характер заболевания.
5. Отсутствие признаков другой патологии, сопровождающейся миоплегическим синдромом.

Дифференциальная диагностика отдельных форм осуществляется на основании лабораторных данных. Миоплегические нарушения могут быть при тиреотоксикозе, первичном гиперальдостеронизме, нефрогенной гипокалиемии, передозировке диуретиков, отравлении барием.

Лечение. При *гипокалиемическом* параличе в момент приступа назначают 10 г *хлорида калия*; при недостаточном эффекте – через 1–2 часа еще 5 г. Иногда необходимо внутривенное введение калия. Вне приступа больные должны получать ежедневно 5–10 г калия. Рекомен-

дуются богатые калием продукты: курага, сушеные фрукты, молочные продукты, чернослив, картофель.

При *гиперкалиемическом* параличе купирующее действие оказывает внутривенное введение 40 мл *40% раствора глюкозы* или 20 мл *10% раствора глюконата кальция*. С целью профилактики назначаются салуретики, рекомендуется ограничение богатой калием пищи.

При *нормокалиемической* форме рекомендуется длительный прием *поваренной соли* по 8-10 г ежедневно.

Миастения (G 70)

В отличие от описанных выше болезней нервно-мышечного синдрома моногенное наследование миастении не доказано. Высказывается предположение, что миастения является полифакториальным заболеванием. При нем наследственный дефект системы иммунитета реализуется под воздействием дополнительных факторов, к которым относят деструктивные процессы в вилочковой железе (тимомы, гиперплазия, воспаление). Распространенность миастении исчисляется величиной от 4,5 до 14,2 случаев на 100 000 населения, заболеваемость от 0,25 до 0,9 на 100 000. В Беларуси распространенность составляет 5,27, а заболеваемость 0,48 на 100 000 жителей (Пономарева Е.Н., 2002).

Патогенез. Миастения рассматривается как классическое органспецифическое, антителиндуцированное Т-клеточно зависимое аутоиммунное заболевание. В 80% случаев заболевание сопровождается патологическими изменениями в вилочковой железе. По заключению Пономаревой Е.Н. (2002) в настоящее время существует 5 основных критериев, доказывающих антителиндуцированный аутоиммунный характер заболевания:

- в сыворотке 80-90% больных определяются антитела к ацетилхолиновым рецепторам;
- эти антитела (класс G) взаимодействуют с антигенами ацетилхолиновых рецепторов, накапливаясь в нейромышечных соединениях;
- клиническая картина миастении воспроизводится на животных путем введения им сыворотки (IgG) больных;
- иммунизация животных приводит к индукции у них антител к ацетилхолиновым рецепторам и появлению клинических симптомов миастении;
- снижение титра антител к ацетилхолиновым рецепторам у больных приводит к снижению тяжести заболевания.

Доказано и значение в патогенезе миастении генетических нарушений, определяющих нарушения иммунной регуляции, функции Т-лимфоцитов, индукцию иммунорегуляторных цитокинов.

На настоящее время имеется несколько классификаций миастении. За рубежом чаще используется классификация К. Osserman (1958), которая выделяет:

I. *Глазную миастению*:

- юношескую
- взрослых.

II. *Генерализованную миастению*:

- миастению новорожденных
- врожденную миастению
- юношескую
- взрослых
- позднюю миастению.

В странах СНГ и Беларуси придерживаются классификации Б.М. Гехта, Н.И. Ильиной (1982), характеризующей миастению по:

- *характеру течения*: миастенические эпизоды, миастенические состояния, прогрессирующая миастения, злокачественная миастения;
- *степени генерализации двигательных расстройств*:
- локальные формы (глазная, бульбарная, лицевая, скелетно-мышечная);
- генерализованная (без бульбарных нарушений, с нарушением дыхания, без нарушения дыхания).
- *тяжести двигательных расстройств*: легкая, средней степени тяжести и тяжелая;
- *интенсивности восстановления* при приеме антихолинэстеразных препаратов (полная компенсация, неполная компенсация, плохая компенсация).

Понамарева Е.Н. и соавт. (2001) предлагают выделять следующие характеристики миастении:

- *по особенностям течения*: интермиттирующая, стационарная, прогрессирующая и злокачественная;
- *по степени генерализации*: генерализованная и три локальные (глазная, глоточно-лицевая, скелетно-мышечная);
- *по степени тяжести*: легкая, средняя, тяжелая;
- *по степени компенсации* на АХЭП: полная, неполная и плохая;
- *по возрастному аспекту*: неонатальная (транзиторная), врожденная, юношеская, зрелого возраста, поздняя;
- *по состоянию вилочковой железы*: тимомогенная при наличии злокачественной или доброкачественной тимомы, тимогенная при наличии гипер-, нормо-, гипоплазии вилочковой железы.

Ключевые диагностические признаки:

1. Ведущим клиническим признаком является мышечная слабость, нарастающая во время выполнения действия. При локализованных формах это касается глазодвигательных мышц (глазная форма), языка, глотки, гортани (глоточно-лицевая форма). При генерализованной форме – мышц конечностей, туловища, возможно вовлечение в патологический процесс и мышц, иннервируемых черепными нервами.
2. Улучшение мышечной деятельности после введения антихолинэстеразных препаратов (прозерин, калимин).
3. ЭМГ данные, визуализирующие феномен убывания величины мышечных потенциалов при физической нагрузке и возрастания после отдыха, или введения 2 мл 0,05% раствора прозерина подкожно, или 2 мл 0,5% раствора калимина внутримышечно.
4. Отсутствие признаков других заболеваний или интоксикаций, способных вызвать миастенический эффект.
5. Определенное значение придается и состоянию вилочковой железы по данным пневмомедиастинографии, МРТ, КТ, сцинтиграфии.

Дифференциальная диагностика проводится с миастеническими синдромами при тиреотоксикозе, гипотиреозе, передозировке транквилизаторов, длительном употреблении антибиотиков из группы аминогликозидов, стрептомицина, полипептидных антибиотиков (коллистин, полимиксин В), полимиозитом, стволовыми опухолями, рассеянным склерозом.

Лечение.

1. В качестве симптоматической и поддерживающей терапии назначаются антихолинэстеразные препараты: прозерин по 15 мг через 3-4 часа в таблетках или в инъекциях; калимин по 0,06 – 2-4 раза в день.
2. Оксазил (мителаза, амбенониум хлорид) – препарат менее токсичен, чем прозерин и в 1,5 раза активнее калимина. Выпускается в таблетках по 1, 5, 10 мг. Лучше действует на мышцы туловища и конечностей.
3. Убретид – АХЭП длительного действия (до 24 часов). Выпускается в таблетках по 5, 10 мг и в ампулах по 1мл (1 мг). Обладает выраженным холинергическим эффектом. Рекомендуют начинать лечение с подкожного введения 0,5 мл препарата.
4. Патогенетической терапией считается иммуносупрессивная терапия. Наиболее часто используются кортикостероиды. Имеются различные схемы назначения преднизолона: в нарастающей дозировке до достижения среднетерапевтической дозы 50-100 мг; в убывающей, когда первоначально назначается максимальная доза с ежедневным приемом или приемом через день и последующим

снижением дозы до поддерживающей. Может быть использован азатиоприн в нарастающей дозе от 50 до 150-200 мг/сут.

5. Плазмаферез. Показанием для его проведения служит острое начало миастении, миастенический криз, неэффективность других методов.
6. Проводятся испытания эффективности препаратов внутривенного иммуноглобулина при миастении.
7. Тимэктомия показана: при наличии тимом; всем больным генерализованной формой; при тяжелом течении локальных форм; при отсутствии эффекта от консервативной терапии. Рекомендуется проводить тимэктомию молодым женщинам, намеревающимся в будущем иметь детей.

Течение трудно предсказуемое. Как правило, болезнь достигает своего пика через 3-5 лет, после чего клиника значительно не меняется. Обострения могут быть спровоцированы беременностью, стрессом, другими заболеваниями.

Прогрессирующие мышечные дистрофии

В эту группу входит ряд заболеваний, имеющих, помимо общих, определенные нозоспецифические признаки, разные типы наследования, связанные с различными биохимическими нарушениями. МКБ X в подгруппу G71 «Первичные поражения мышц» включает следующие формы дистрофий:

- аутосомную рецессивную детского типа, напоминающую дистрофию Дюшена или Беккера;
- доброкачественную Беккера;
- доброкачественную лопаточно-перонеальную с ранними контрактурами Эмери-Дрейфуса;
- дистальную;
- плечелопаточно-лицевую;
- конечностно-поясничную;
- глазных мышц;
- глазо-глоточную (окулофарингеальную);
- лопаточно-малоберцовую;
- злокачественную Дюшена.

Ключевые диагностические признаки данной группы:

1. Прогрессирующая атрофия мышц. Зоны и степени атрофии, скорость нарастания зависят от формы.
2. Нарастающая параллельно атрофиям мышечная слабость с соответствующими двигательными затруднениями.

3. Биохимические признаки нарушения креатинового обмена: креатинурия, уменьшение экскреции креатинина с мочой; возрастание в десятки-сотни раз, особенно на ранних стадиях, активности сывороточной креатинфосфокиназы (СКФК).
4. Изменения на миограммах, отражающие поражение мышечной системы; "количественные" изменения показателей при электродиагностике.
5. Отсутствие признаков поражения периферических нервов, спинного мозга или других заболеваний, сопровождающихся миопатическим синдромом.
6. Семейный характер расстройства.

Особенности отдельных форм

Псевдогипертрофическая форма Дюшена (G71.0)

Является одной из наиболее частых форм (3,3 на 100 000 населения или 14 на 100 000 новорожденных) с X-сцепленной передачей, но не единственной в группе миопатий с аналогичным типом наследования. Доказано, что варибельность псевдогипертрофических X-сцепленных форм детерминирована возможностью поломки в различных участках гена, локализованного в X-хромосоме (Xp21.2) и отвечающего за синтез белка *дистрофина*. Наиболее злокачественное течение имеет форма Дюшена – больные доживают до 12-16 лет, наиболее доброкачественное – форма Беккера, при которой больные могут сохранять способность передвижения и в 30-40 лет.

Ключевые диагностические признаки:

1. Псевдогипертрофия мышц, особенно икроножных.
2. Высокая активность СКФК на доклинических и ранних клинических стадиях заболевания (в 10-100 раз выше нормы).
3. Семейность проявления у лиц мужского пола.
4. Наличие фенотипических признаков у матери.
5. Сопутствующие признаки миокардиодистрофии.

(При инактивации "здоровой" X-хромосомы возможно развитие клиники миопатии Дюшена у лиц женского пола.)

Высокая активность СКФК у плода, пораженного данным заболеванием, наряду с цитогенетическими, генеалогическими, ДНК-зондовыми методами диагностики позволяет осуществлять пренатальную диагностику и прогнозирование.

Конечноностно-поясная миопатия (миопатия Эрба – G71.0)

Частота встречаемости 1,5: 100 000 населения. В настоящее время описано 2 генетических типа данного заболевания и 10 подтипов. Из них подтипы 1А и 1В имеют аутосомно-доминантную передачу с неизвестным пока характером биохимического дефекта и типа мутаций гена. Подтипы 2А-Н передаются по аутосомно-рецессивному типу, для большинства из них установлен характер мутации и локализация патологического гена. Биохимический дефект связан с белком «*калпашин-3*» (2А) или с разновидностями белка «*саркогликана*».

Ключевые диагностические признаки:

1. Начало заболевание в возрасте 14-16 лет, проявляется слабостью, а затем атрофией мышц тазового пояса, позже атрофии распространяются на мышцы спины, живота, верхних конечностей.
2. Семейность проявления при преимущественно рецессивном типе передачи.
3. Может иметь место повышения активности СКФК.
4. Специфические миографические изменения (см. выше).

Дифференциальная диагностика разных подтипов возможна на основании ДНК-диагностики; дополнительная информация может быть получена биохимическими методами.

Лицелопатчно-плечевая форма Ландузи-Дежерина (G71.0)

Встречается с частотой 0,9:100 000. Передается по аутосомно-доминантному типу. Патологический ген локализован на длинном плече 4-й хромосомы (4q35), биохимический маркер не установлен.

Ключевые диагностические признаки:

1. Начинается заболевание в возрасте 20-25 лет.
2. Первоначально атрофии регистрируются в области плечевого пояса, проксимальных отделов рук, лица.
3. Медленно прогрессирует, продолжительность жизни значительно не страдает.
4. Семейный характер болезни с доминантным типом наследования.
5. Активность СКФК может не меняться.

Другие, перечисленные в начале настоящего раздела формы миодистрофий относятся к редким и могут не встретиться в общей практике врача.

Лечение для всех форм миопатий симптоматическое. Такие больные нуждаются преимущественно в социально-трудовой адаптации, психологической и психотерапевтической поддержке. Эффективность

используемых в настоящее время схем медикаментозного лечения не доказана.

Течение у миопатии Дюшена неблагоприятное, больные редко доживают до 18-20 лет. Для других форм более благоприятное и медленное, однако, через 4-6 лет больные имеют значительные двигательные ограничения.

Дифференциальная диагностика осуществляется с амиотрофиями, миопатическими синдромами при других наследственных и приобретенных заболеваниях.

Литература

1. Бадалян Л.О., Малыгина Н.А. Молекулярно-генетические исследования миодистрофий Дюшена и Беккера, корреляция тяжести заболевания с типом делеции // Ж-л неврологии и психиатрии им С.С. Корсакова, 1995, № 6. – С. 90-92.
2. Болезни нервной системы. Руководство для врачей. Под ред. Н.Н. Яхно, Д.Р. Штульмана. – М.: М, 2001, Т. 1.- 743 с.
3. Гехт Б.М., Ильина Н.А. Нервно-мышечные болезни. – М.: Медицина, 1982.– 352 с.
4. Елкин М. Н., Яхно Н.Н. Мультисистемная атрофия // Ж-л неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, 1996, № 3, т. 96. – С. 93-97.
5. Иллариошкин С.Н. Наследственные заболевания нервной системы: сводный каталог генов и возможности ДНК-диагностики // Неврологический журнал, № 6, 1998. – С. 44-49.
6. Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А. Молекулярные основы прогрессирующих мышечных дистрофий // Ж-л неврологии и психиатрии им С.С. Корсакова, № 10, 1998. – С. 55-62.
7. Краснопольская К.Д., Захарова У.Ю. Современные достижения в диагностике и профилактике митохондриальных болезней // Ж-л неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, 1998, № 8. – С. 49-56.
8. Пономарева Е.Н., Осос Е.Л., Кузьменок О.И., Потапова С.М., Пешняк Ж.В. Основы диагностики и лечебной тактики при миастении гравис. (Методические рекомендации). – Минск, 2001. – 14 с.
9. Пономарева Е.Н. Миастения. – Мн.: «МЕТ», 2002. – 175 с.

ТЕРАТОЛОГИЯ. ВРОЖДЕННЫЕ ДЕФЕКТЫ РАЗВИТИЯ. ФАРМАКОГЕНЕТИКА.

Тератология. Врожденные дефекты развития

Наука *тератология*, занимающаяся изучением этиологии, патогенеза, клиники врожденных пороков (дефектов) развития получила название от слова "урод", чудовище (*teratos* – лат, *teras* – греческое). Считается, что этот термин был введен в научный обиход Исидором Сент-Илером, сыном основоположника экспериментальной тератологии Этьена Жоффруа Сент-Илера (1822). Однако рисунки и описания различных уродств указывают на то, что о них задумывались и пещерные жители Австралии, и древнеегипетские художники, и мифотворцы Греции (кентавры, фавны, сирены, сфинксы, гарпии, циклопы). Бурное развитие тератология получила параллельно развитию генетики, методов генетических и медико-генетических исследований, экспериментальной тератологии, эмбриологии.

Пожалуй, первым тератологом России можно назвать императора Петра Великого, создавшего известную каждому от школьника до специалиста генетика «Кунсткамеру». Первая Российская монография по этой теме «Обозрение разнообразия человеческих уродств» написана П.А. Загорским в 1811 г. В СССР развитие тератологии связано с именем П.Г. Светлова, одного из ведущих эмбриологов 60-70-х годов XX века. В Беларуси над этой проблемой работал и продолжает работать НИИ наследственных и врожденных заболеваний человека под руководством профессора Г.И. Лазюка.

При всем том, до настоящего времени для врача бывает затруднительным осознать термины «синдром», «порок развития», «аномалия развития», «тератогенез» и т.д. с медико-генетических позиций. Термин «синдром», как совокупность симптомов, широко используется клиницистами и понятен каждому из них. Термин «врожденный порок развития» у врача-практика ассоциируется с наличием того или другого дефекта органов, частей тела у новорожденного, связанного с неблагоприятным воздействием на плод в период его внутриутробного развития. С генетических же позиций «синдром», как отмечалось в предыдущих лекциях, ближе стоит к клиническому понятию «нозологическая форма», и в группу синдромов с медико-генетических позиций могут входить аномалии детерминированные как генетически, так и онтогенетически.

Международная рабочая группа экспертов по врожденным нарушениям морфогенеза (Spranger et al., 1982) рекомендует определять синдром *"как комплекс патогенетически родственных врожденных аномалий развития не являющихся следствием одной"*

аномалий развития не являющихся следствием одной секвенции или политопного дефекта поля развития".

Под термином *секвенция* (последовательность) понимается совокупность нарушений берущих начало от первичного (начального) врожденного дефекта, и расширяющихся вследствие детерминации ими последующих аномалий, тесно связанных с исходной. Примером этого понятия может служить ситуация, когда отсутствие околоплодных вод вызывает своеобразный симптомокомплекс аномалий плода в виде необычного лица, множественных контрактур и деформаций конечностей (секвенция Поттера). Последнее в свою очередь не зависит от причины первичного дефекта – маловодия, которое может быть следствием агенезии почек, атрезии уретры и т.д.

Поле развития подразумевает определенную упорядоченность и иерархию разных регионов эмбриона в развитии. Эти поля развития реагируют сходным образом на различные повреждающие факторы. Если видоизмененная реакция касается близко расположенных анатомических структур, то это обозначают как "монотопный дефект поля развития", а если вовлекаются анатомически более отдаленные структуры – то это "политопный дефект поля развития".

Все основные множественные врожденные дефекты – *синдром, секвенция и политопный дефект поля развития* выделяются из наиболее многочисленной группы *ассоциаций*, т.е. *неслучайного комплекса врожденных аномалий обнаруживаемых у двух и более пациентов*. Наименование ассоциации часто дается в виде акронима, т.е. из сочетания букв основных клинических симптомов, например **CHARGE ассоциация**, что включает:

Coloboma - дефекты радужки или сосудистой оболочки;

Heart - врожденные дефекты сердца;

Atresia choane - атрезия хоан;

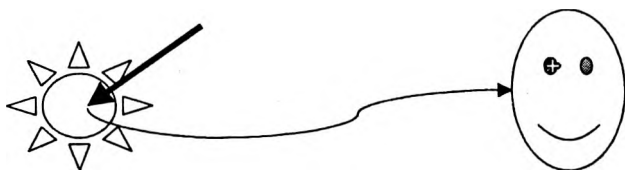
Retarded growth - задержка физического развития;

Genital anomalies - аномалии половых органов (гипогенитализм);

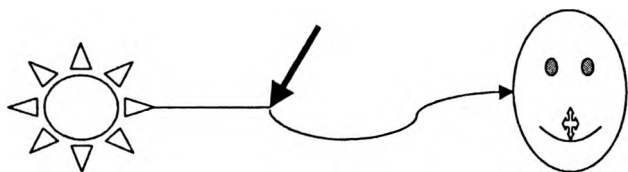
Ear anomalies - характерные аномалии ушных раковин.

Основными понятиями в синдромологии врожденных дефектов являются: врожденный порок развития, дизрупция, деформация и дисплазия.

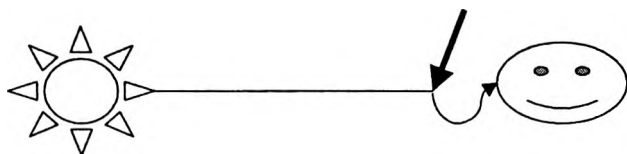
Врожденный порок развития представляет собой морфологический или анатомический дефект органа, части органа или области тела в результате *генетически (или онтогенетически)* детерминированного нарушения *эмбриональной дифференцировки*.



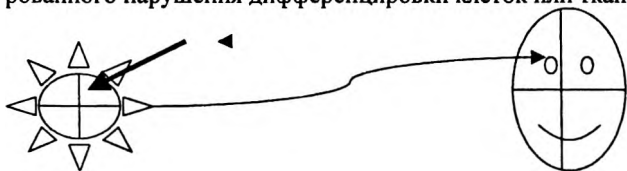
Дизрупция выражается в морфологическом или анатомическом дефекте органа, части органа или области тела, возникшем вследствие *внешнесредового* воздействия на процесс развития эмбриона или плода.



Деформация – это анатомическое нарушение формы или положения органа или части тела в результате внешних, чаще *механических*, воздействий на плод без нарушений эмбриональной дифференцировки.



Дисплазия - морфологический дефект клеток или тканевых структур в результате генетически (или онтогенетически) детерминированного нарушения дифференцировки клеток или тканей.



Врожденные пороки развития

Встречаются у 2-3 из 100 новорожденных. С позиций эмбриологии эти дефекты классифицируются на три основных класса: врож-

денные дефекты в результате *незавершенного морфогенеза, повторяющегося морфогенеза, и абберрантного морфогенеза*. Незавершенный морфогенез является самой частой патологией, а абберрантный – самой редкой (Таблица 4). Практически все врожденные пороки развития возникают в эмбриональный период (3-10 неделя беременности), когда происходит дифференцировка органов, хотя из этого правила существуют исключения (Таблица 5).

Чем на более ранних стадиях эмбриогенеза возникает дефект, тем больше вероятность вовлечения рядом расположенных структур и вероятность формирования секвенции (последовательности) врожденных пороков. Пороки, возникшие на более поздних стадиях эмбриогенеза, чаще бывают простыми. Иллюстрировать секвенцию может сложный порок, формирующийся вслед за гипоплазией нижней челюсти, как следствия нарушения процесса низведения языка и последующего незарращения неба. Врожденные пороки развития в своем проявлении могут быть минимальными (незарращение дужки позвоночника) и максимально выраженными (менингомиелоцеле). В первом случае минимального проявления он будет определяться как малая аномалия развития. Сложный порок развития или секвенция также может проявляться в минимальном и выраженном клиническом варианте. Так, например, секвенция голопроэнцефалии в минимальном варианте может иметь характер гипотелоризма (см. терминологический словарь), а в наиболее тяжелом варианте характеризоваться врожденным пороком развития полушарий головного мозга и аномалиями лица (отсутствие носовых структур, гипотелоризм, премаксиллярная агенезия с незарращением губы и альвеолярного отростка верхней челюсти).

Дизрупции

Частота дизрупций оценивается примерно величиной 1-2 на 100 новорожденных. Первым исследователем, наиболее полно описавшим этот вид патологии в монографии 1968 года "Fetal Malformations Caused by Amnion Rupture During Gestation" был R.Torpin. Причинами дизрупций способны явиться сосудистые факторы, аноксия, инфекции, радиация, тератогены, амниотические тяжи, механические факторы и диспластические поражения. Тип и тяжесть дизрупции зависят от срока беременности, локализации воздействия и степени повреждения тканей.

Чаще всего дизрупции возникают в течение плодного периода. Однако они могут возникать и вследствие тератогенного воздействия в период эмбрионального морфогенеза, "фенокопируя" врожденные пороки развития. Например, амниотические тяжи раннего срока беременности могут вызывать анэнцефалию, незарращение губы и неба, редукционные дефекты конечностей. Сложно дифференцировать

врожденные пороки развития и дизрупции, обусловленные патологией сосудов (Таблица 6).

Таблица 4. Патология морфогенеза как причина врожденных пороков развития (Cohen M., 1997)

<i>Тип патологии морфогенеза</i>	<i>Примеры врожденных пороков развития</i>
<i>Незавершенный морфогенез:</i>	
Недостаточное развитие	Отсутствие носовых ходов, агенезия почки
Гипоплазия	Микроцефалия, микрогнатия
Незавершенное закрытие	Незаращение неба, колобома радужки
Незавершенное разделение	Синдактилия
Незавершенное формирование перегородки	Дефект межжелудочковой перегородки
Незавершенная миграция	Экстрофия клоаки
Незавершенная ротация	Незавершенный поворот кишечника
Незавершенная деструкция ранней формы	Атрезия хоан, Меккелев дивертикул
Персистенция ранней локализации	Крипторхизм, низко расположенные ушные раковины
<i>Повторяющийся морфогенез</i>	Преаурикулярные выступы-придатки, полидактилия
<i>Аберрантный морфогенез</i>	Медиастинальная щитовидная железа, паратестикулярная селезенка

Деформации

Этот тип врожденных дефектов обнаруживается, приблизительно, у 1-2% новорожденных и наиболее частыми из них являются ко-солапость, врожденный вывих бедра и позиционный сколиоз (postural scoliosis). Деформации возникают преимущественно в поздний плодный период в результате воздействия трех основных причин и predisposing факторов: механические причины, врожденные пороки развития, функциональные причины.

Таблица 5. Время формирования врожденных пороков развития (Cohen M., 1997)

Врожденный порок развития	Начальный срок формирования
Голопроэнцефалия	23 день
Сиреномелия	23 день
Анэнцефалия	26 день
Менингомиелоцеле	28 день
Транспозиция магистральных сосудов	36 день
Аплазия лучевой кости	38 день
Незаращение губы	6 неделя
Дефект межжелудочковой перегородки	6 неделя
Диафрагмальная грыжа	6 неделя
Синдактилия	6 неделя
Атрезия 12-перстной кишки	7-8 неделя
Омфалоцеле (эмбриональная грыжа)	10 неделя
Двуругая матка	10 неделя
Незаращение неба	10 неделя
Гипоспадия	12 неделя
Крипторхизм	7-9 месяц

К факторам, предрасполагающим к развитию деформаций, относятся (Cohen M., 1997):

Механические факторы

- Ригидность матки и абдоминальной мускулатуры (обычно сочетается с первыми родами).
- Низкорослость и уменьшенные размеры тела беременной женщины.
- Гипоплазия тазового кольца.
- Гипоплазия матки.
- Двуругая матка.
- Лейомиомы матки.
- Необычное место имплантации.
- Хроническое подтекание амниотических вод.
- Маловодие (различной этиологии).
- Необычное положение плода.
- Раннее тазовое вставление головки плода.
- Многоплодная беременность.
- Врожденные пороки плода.

- Большой плод (врожденная макросомия).
- Макроцефалия или гидроцефалия плода.

Врожденные пороки развития плода как причина деформаций

- Spina bifida.
- Другие врожденные пороки развития нервной системы плода.
- Агенезия почек плода (2-х сторонняя).
- Выраженная гипоплазия почек.
- Выраженный поликистоз почек.
- Атрезия уретры.

Функциональные причины

- Неврологические нарушения (врожденная гипотония).
- Мышечные нарушения.
- Дефекты соединительной ткани.

Механические причины деформаций наиболее часты и возникают на фоне гипокинезии плода. В исследовании 4 500 новорожденных было показано, что среди всех новорожденных с деформациями у 1/3 детей отмечались две и более деформации (Dunn, 1976 – цит. по Cohen M., 1997). Эта секвенция (последовательность) врожденных деформаций хорошо иллюстрируется примером, где ригидность матки является причиной возникновения трех деформаций - плагиоцефалии, асимметрии нижней челюсти и косолапости у одного новорожденного.

У 7,6% новорожденных причиной деформаций являлись *врожденные пороки развития* плода (Dunn, 1976 – цит. по Cohen M., 1997). Наиболее частыми из них и наиболее прогностически тяжелыми являются врожденные пороки развития нервной системы. Примером может служить менингомиелоцеле, когда первичный дефект в виде spina bifida является причиной последующих дефектов в виде врожденного вывиха бедра и врожденной косолапости. Практически все тяжелые врожденные пороки мочевой системы вызывают маловодие, что, в свою очередь, является причиной возникновения секвенции Поттер (необычное лицо плода, множественные контрактуры конечностей).

Функциональные причины деформаций включают различные формы врожденной гипотонии новорожденных и нейромышечные типы артрогрипоза. Врожденная гипотония может сочетаться с микрогнатией, микроглоссией, выступающими латеральными швами твердого неба, аномальными сгибательными складками кисти и стопы, плоско-вальгусными стопами и другими деформациями. Артрогрипоз характеризуется врожденной ригидностью конечностей и фиксацией суставов в характерном положении.

Таблица 6. Генез сосудистых дизрупций (Cohen M., 1997)

<i>Патогенез</i>	<i>Структурная аномалия</i>
Разрушение эмбриональной капиллярной сети	Ранняя амниотическая секвенция, комплекс "конечность-стенка туловища", редуционные аномалии конечностей, гипоплазия нижнечелюстной области и конечности.
Персистенция эмбриональных сосудов	Дефекты конечностей: радиальная аплазия, тибальная аплазия, косолапость, аплазия малоберцовой кости.
Преждевременная ампутация эмбриональных сосудов	Секвенция патологии подключичной артерии (секвенции Поланда, Мебиуса, Клиппеля-Фейля), гастрошизис, подковообразная почка.
Нарушение созревания сосудов	Капиллярные гемангиомы, артериовенозные свищи, аневризмы Бери.
Окклюзия (внешнее сдавление) сосудов	Аномалии, связанные с лейомиомами, с трубной беременностью и двурогой маткой.
Окклюзия (эмболический тромбоз) сосудов	Порэнцефалия, гидранэнцефалия, микроцефалия, атрезия желчного пузыря, дистальная синдактилия, гемифациальная микросомия, анорхизм двусторонний, аплазия кожи.
Нарушение гемодинамики	Аномалии, вызванные употреблением кокаина во время беременности.

Дисплазии

Дисплазии могут выражаться в простом виде и касаться какой-либо одной тканевой системы с нарушением или без нарушения структуры органа (хондродисплазия), но может касаться двух и более зародышевых листков с формированием полиморфных проявлений. Возможна неоднородность даже аналогичных дисплазий по степени их выраженности – гипоплазии, аплазии, гиперплазии и т.д.

Патогенетические механизмы врожденных аномалий могут быть рассмотрены и с позиций системной структурно-функциональной организации организма человека. При таком подходе можно выделить несколько взаимосвязанных в единое целое его уровней: метаболический, тканевой, органный, региональный. Для поражения каждого из них характерна определенная специфика фенотипических и клинических проявлений (Таблица 7).

Биологический подход позволяет рассмотреть этиологию первичного патологического дефекта: генные мутации, хромосомные аномалии, тератогенные и механические воздействия. Однако следует

помнить, что проявление первичного патологического дефекта возможно на нескольких уровнях. Например, нарушение биогенеза пероксидазы может сопровождаться дисплазиями, врожденными пороками развития и деформациями (синдром Целльвегера).

Одним из вариантов классификации врожденных пороков является подразделение их в зависимости от времени воздействия вредных факторов: гаметопатии, бластопатии, эмбриопатии, фетопатии (Кирилова И.А., Кравцова Г.И., Кручинский Г.В. и др., 1991).

Гаметопатии – пороки, возникшие вследствие поражения половых клеток, чаще в их основе лежат генные или хромосомные нарушения или такие факторы, как «перезревание половых клеток», аномалии сперматозоидов.

Бластопатии – пороки, возникшие от патогенного воздействия на бластоцисты (период развития зародыша до 15 дней с момента оплодотворения). Следствием бластопатий являются двойниковые пороки, циклопия, сиреномелия и т.д.

Эмбриопатии возникают вследствие повреждения эмбриона (период с 16 до 44 дня развития). Причиной служат чаще тератогенные факторы: медикаменты, сахарный диабет, алкоголь, вирус краснухи и др.

Фетопатии – повреждения плода в период от 9-й недели до родов. Их считают относительно редкими. Примером являются пороки с сохранением первоначального расположения органов (крипторхизм), пренатальная гипоплазия какого-либо органа или всего плода.

По этиологическому признаку врожденные аномалии разделяют на три группы: наследственные, экзогенные, мультифакториальные.

Наследственные пороки, как уже неоднократно отмечалось в лекциях, детерминированы мутациями в генах, хромосомными аномалиями. По данным F. Fraser (1977) на долю наследственных врожденных дефектов приходится около 40% от всего их количества.

Экзогенные пороки, обусловленные тератогенными воздействиями, по мнению ряда исследователей (Kalter H, Warkany J, 1983) составляют до 5% всех пороков. Из них 2% являются следствием инфекций, 1,4% – сахарного диабета и менее 1% связано с воздействием других тератогенных факторов.

Наиболее многочисленную группу врожденных дефектов составляют аномалии *мультифакториального генеза*, на их долю относят более 50% всех пороков.

К настоящему времени общее число синдромальных форм патологии превысило 3000. За последние годы шло активное их описание. Так в 1998 году было описано около 50 "новых синдромов", в 1999 и 2000 годах – уже более 180. И в то же время до 60% описываемых синдромов требуют еще своего выделения в качестве «новых» синдромов (Cohen M., 1982).

Таблица 7. Специфика синдромов в зависимости уровня нарушения (Cohen M., 1982)

Тип синдрома (уровень нарушений)	Характерные признаки
Дисметаболический синдром (метаболизм)	<ul style="list-style-type: none"> • Новорожденные имеют нормальный фенотип с генерализованной и прогрессирующей клиникой. • Клинические признаки относительно сходны, по сравнению с другими метаболическими синдромами. • Нет ассоциации с врожденными пороками развития. • Возможна верификация первичного биохимического дефекта. • Аутосомно-рецессивный тип наследования.
Синдром дисплазии (ткани)	<ul style="list-style-type: none"> • Простой синдром дисплазии: характеризуется поражением только одного зародышевого листка; • Доминантный или рецессивный тип наследования • Гамартонеопластический синдром: вовлекаются два или три зародышевых листка; склонность к неоплазиям; обычно доминантный тип наследования.
Синдром пороков развития и дизрупций (органы)	<ul style="list-style-type: none"> • Два и более порока развития у одного новорожденного. • Характеризуется эмбриональной плейотропией. • Биохимическая верификация невозможна или редка. • Этиология различна – моногенная, хромосомная или тератогенная.
Синдром деформаций (область тела)	<ul style="list-style-type: none"> • Нарушение формы или положения первично нормально сформированных органов или частей тела. • Большинство случаев объясняется нарушением двигательной активности плода (гипокинезия). • Обычно поражается мышечно-скелетная система новорожденного.

Впервые систематическое изложение этого вида клинической работы по выделению синдромов было начато Джоном Опитцем с коллегами в 1969 году (Opitz J. et al., 1969) и продолжено многими исследователями и, в частности, Коэном (Cohen M., 1977, 1982, 1997). Из отечественных издания, посвященных этой проблеме, следует указать на книгу С. И. Козловой с соавторами «Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование» (1987), группы белорусских авторов под руководством Г.И. Лазюка «Тератология человека» (1991).

Диагностика и дифференциальная диагностика

Процесс диагностики и дифференциальной диагностики врожденной аномалии в первую очередь направлен на решение вопроса, является ли обнаруженный дефект известным или неизвестным. Пожалуй, это наиболее трудная задача, так как требует большой информационной базы и обширных знаний у специалиста. Если имеется предположение о том, что обнаруженный симптомокомплекс известен ранее, то необходимо решить, уникален ли он и имеется только у данного пациента, или повторяется у 2-х и более пациентов. Если врач полагает, что синдром уже известен, то далее требуется определиться:

- является ли он семейным синдромом (составление информативной генеалогической карты);
- является ли он хромосомным синдромом (цитогенетическое обследование);
- является ли он метаболическим синдромом (биохимическое обследование)
- не вызван ли он внешнесредовыми воздействиями (инструментально-лабораторные доказательства бывают крайне затруднительными). Примером может служить огромный научный материал, посвященный анализу последствий аварии на Чернобыльской АЭС.

Важность выделения нозологической единицы патологии человека была и остается смыслом работы врача, так как от этого зависит судьба человека. Например, без диагностики синдрома Марфана, пациент может наблюдаться у ортопеда по поводу деформации грудной клетки или сколиоза, у окулиста по поводу прогрессирующей миопии, пока не возникнет разрыв аневризмы аорты с трагическим исходом. Своевременная диагностика, правильное врачебное наблюдение и лечение позволили повысить среднюю продолжительность жизни этих больных с 43 лет до уровня среднестатистической (по западным стандартам до 75 лет).

Изолированные врожденные дефекты развития, как правило, не вызывают особых трудностей в их диагностике. Совсем иная ситуация

наблюдается в области множественных врожденных дефектов развития, где эмпирический опыт и знания о диагностике и лечении детей с изолированными врожденными дефектами уже является не только недостаточным, но часто и ошибочным. Констатация у ребенка врожденного дефекта развития ставит перед клиницистом следующие вопросы:

- к какому типу патологии относится данный дефект (врожденный порок развития, дизрупция, деформация или дисплазия);
- насколько часто с этим врожденным дефектом встречаются ассоциации в виде других врожденных дефектов или заболеваний клинически еще не проявляющихся;
- с какой частотой данный врожденный дефект является симптомом синдромальной формы патологии;
- какие синдромы наиболее часто встречаются при данном врожденном дефекте.

Ответы на эти вопросы являются первым диагностическим этапом практической работы синдромолога. Конечной целью этого этапа является диагностика дополнительных врожденных дефектов развития и заболеваний или диагностика определенного синдрома. В случае диагностики синдромальной формы патологии в большинстве случаев становится ясной дальнейшая врачебная тактика в отношении консервативного или оперативного лечения и медико-генетического прогноза в семье больного ребенка. Информация о прогнозе для жизни и здоровья при том или ином синдроме имеет чрезвычайно важное значение и является основной целью врачебной работы. Как отмечалось выше, не всегда это просто решаемые вопросы. Поэтому специалист, работающий в данной области должен иметь достаточный доступ к существующей литературе и электронным диагностическим системам, получившим широкое распространение в мировой медицине (см. приложение «Перечень источников информации по генетическим синдромам»).

Клиника врожденных аномалий нервной системы

Врожденные аномалии головного, спинного мозга, окружающих их ткани (оболочки, кости черепа, позвоночник и т.д.) могут обнаруживаться как самостоятельные мультифакториальные, могоенные, тератогенные нарушения, а так же являться составной частью расстройств при других моногенных или хромосомных болезнях. В случае их тератогенеза может быть использован термин "врожденные заболевания", подразумевая при этом, что аномалия не передается по наследству, проявляются с момента рождения, имеют стационарный

характер. В настоящем курсе лекций мы приводим перечень основных врожденных аномалий нервной системы, что позволит читателю составить представление об их многообразии. Желаящих подробнее ознакомиться с данным разделом, мы адресуем к литературе и другим источникам информации, перечень которых приводится в приложении.

На долю пороков развития ЦНС приходится более 30 % всех пороков, обнаруживаемых у детей. Очевидно, их частота значительно выше, поскольку пороки на уровне нарушения гистологических структур обычно не диагностируются. При среднем показателе 2,16 на 1000 родившихся частота врожденных пороков ЦНС в различных странах значительно колеблется. Например, дефекты нервной трубки в Великобритании и Ирландии составляют 9 случаев на 1000 рождений, в Финляндии – 0,7 случая на 1000, в Беларуси – 0,8 случая на 1000 (Г.И. Лазюк, 1991).

Врожденные пороки ЦНС являются следствием нарушения одного или нескольких основных процессов развития мозга: образования нервной трубки, деления ее краниального отдела на парные образования, миграции и дифференцировки нервных клеточных элементов. Могут проявляться на трех уровнях: клеточном, тканевом и органном. Большинство пороков имеют полигенную детерминацию, возникают при одновременном действии определенных (химических, физических, биологических) факторов внешней среды, повреждающих нейрофиламенты и нарушающих синтез ДНК на ранних этапах эмбриогенеза.

Врожденные аномалии конечного мозга

Агенезия мозолистого тела. Прижизненный диагноз стал возможным с появлением ЯМР-томографии. Агенезия может протекать бессимптомно и явиться находкой при ЯМР исследовании. При сочетании с другими аномалиями симптоматика становится более обширной и зависит от степени сопутствующих нарушений нервной системы. Считается, что у 2/3 количества больных имеется эпилепсия, у 1/2 части – снижение интеллекта.

Анэнцефалия – отсутствие большого мозга, костей свода черепа и мягких тканей. Риск для sibсов составляет 3%, после рождения двух детей с анэнцефалией – 10%.

Аринэнцефалия – аплазия обонятельных луковиц, борозд, трактов и пластинок, с нарушением в ряде случаев гиппокампа. Риск для sibсов изолированной аринэнцефалии составляет 2%.

Ателэнцефалия – отсутствие больших полушарий и подкорковых ядер.

Голопроэнцефлия – конечный мозг не разделен на полушария и имеет вид полусферы.

Инионцефалия – отсутствие части или всей затылочной кости, в результате чего большая часть головного мозга располагается в задней черепной ямке. Риск для сибсов 1%.

Лиссэнцефалия (агирия), пахигирия, полимикрогирия, кортикальная дисплазия – различные варианты нарушения развития коры головного мозга, которые могут сопровождаться самой разнообразной очаговой неврологической симптоматикой, судорогами, интеллектуальной недостаточностью разной степени. При лиссэнцефалии (гр. *lissos* – гладкий) отсутствуют извилины коры головного мозга. При пахигирии они толстые и количественно ограничены. Для полимикрогирии свойственно большое количество очень маленьких складок коры. Кортикальная дисплазия характеризуется аномалией формирования нейронов и корковых нейрональных слоев.

Ряд аномалии головного мозга связаны с его уменьшением в объеме (**микроцефалия**), увеличением (**макроцефалия**), наличием в нем полостей (**порэнцефалия**) или выходением оболочек, оболочек и мозгового вещества за пределы костей черепа (**мениго-, менингоэнцефалоцеле**). Клиническая симптоматика в таких случаях определяется величиной и характером дефекта.

Микроцефалия – уменьшение массы и размеров головного мозга. Гипоплазия может затрагивать отдельные участки мозга.

Макроцефалия – необычное увеличение массы и размеров головного мозга. Может быть так же частичной и полной.

Порэнцефалия – наличие в ткани мозга полостей различных размеров, сообщающихся с желудочковой системой.

Пороки развития ножки, моста, продолговатого мозга изучены в меньшей степени, могут выражаться в нарушении развития проводящих путей, ядер. В зависимости от выраженности порока возможна и различная клиника. Прижизненная диагностика возможна с помощью ЯМРТ.

Проэнцефалия – весь конечный мозг разделен продольной бороздой, связь сохраняется лишь в глубине у основания мозга.

Экэнцефалия – отсутствие костей свода черепа и мягких тканей, в результате чего большие полушария располагаются на основании черепа в открытом виде.

Черепно-мозговые грыжи – грыжевые выпячивания разной степени обычно в местах соединения костей. Частота 0,08 на 1000 новорожденных. Риск для сибсов 2%.

Помимо описанных имеется множество других врожденных аномалий головного мозга, таких как **врожденный нистагм, врожденные арахноидальные кисты, синдром Мебиуса** (врожденное двух-

стороннее поражение лицевого и отводящего нервов), различные формы гидроцефалий и т.д.

Врожденные аномалии мозжечка

Аплазия мозжечка встречается редко.

Гипоплазия мозжечка наблюдается у детей с множественными пороками развития. Описана гипоплазия червя мозжечка.

Мальформация Киари с появлением методов нейровизуализации стала диагностироваться гораздо чаще. Выражается данная аномалия в дисгенезии мозжечка в сочетании с широким кругом аномалий ромбовидного, среднего и мжучочного мозга. Выделяют несколько типов мальформации.

Мальформация Киари I типа (взрослый тип) является наиболее частой аномалией мозжечка. Анатомически она выражается в одно- или двухстороннем опущении миндалин мозжечка в большое затылочное отверстие и позвоночный канал. Нередко она сочетается с сирингомиелией и аномалиями краниовертебрального перехода. Клинически обычно проявляется на 3-4 десятилетиях жизни. Поводом для подтверждения или исключения данной аномалии могут явиться нарастающие симптомы спастического тетрапареза, атаксии, гидроцефалии. Лечение оперативное, производится субокципитальная декомпрессия (расширение затылочного отверстия). К улучшению операция приводит у 2/3 больных. Благоприятным прогностическим признаком считается наличие только мозжечковой симптоматики и дислокация мозжечка не ниже первого шейного позвонка.

Мальформация Киари II тип (детский тип) складывается из смещения мозжечка, ствола и IV желудочка через затылочное отверстие. Часто сочетается с менингомиелоцеле в поясничном отделе. Всегда имеет место гидроцефалия, нередко – стеноз Сильвиева водопровода. Симптоматика проявляется с первых дней жизни ребенка. При данной мальформации считается необходимым максимально раннее проведение оперативного лечения менингомиелоцеле, которое может привести к улучшению состояния больного.

Мальформация Киари III типа относится к редким и крайне тяжелым аномалиям, при которых попытки хирургического лечения не приносят эффекта. Выражается она наличием менингоэнцефалоцеле в нижней затылочной и верхней шейной области в сочетании с аномалиями развития нижней части ствола мозга, основания черепа и верхних шейных позвонков. Грыжа включает в себя мозжечок, а в половине случаев – затылочную долю.

Синдром Денди-Уокера – частичное или полное отсутствие мозжечкового червя, кистозное расширение IV желудочка, гидроцефалия.

Аномалии спинного мозга и позвоночника

Амиелия – полное отсутствие спинного мозга.

Гидромиелия – водянка спинного мозга.

Дипломиелия – удвоение спинного мозга в области шейного или поясничного утолщений. Реже удваивается весь спинной мозг.

Кистозная расщелина позвоночника – в области расщелины возможны грыжи различной величины.

Менингоцеле, менингомиелоцеле – возникают вследствие неполного закрытия позвоночного канала. Наиболее часто выявляется в поясничной области (до 80% случаев). Менингоцеле представляет собой грыжу с кистозным выпячиванием оболочек спинного мозга под кожу через щель между несросшимися дужками позвонков. Киста может содержать и спинномозговую жидкость. При менингомиелоцеле грыжи образуют мозговые оболочки вместе с диспластической тканью спинного мозга. В зависимости от размера и содержимого грыжи ей могут сопутствовать неврологические нарушения различной степени выраженности. При расположении грыж на уровне грудного, верхнепоясничного отделов позвоночника у ребенка возможны нижние парализы или параличи, расстройства тазовых функций. При расположении менингоцеле в нижней поясничной, сакральной области ребенок может ходить самостоятельно. Спинномозговые грыжи нередко сочетаются с другими аномалиями нервной системы, костей черепа и позвоночника.

Диагностика основывается на визуальном осмотре: маленькие грыжи могут проявляться воронкообразным втягиванием кожи в месте ее локализации, родимыми пятнами или «кустиками» оволосения. При наличии в семье детей с миелодисплазией возможен пренатальный диагноз: повышенное содержание *α-фетопротейна* в амниотической жидкости и крови матери на 14-16 неделе беременности и данные ультразвукового исследования. Риск аналогичной аномалии у второго ребенка составляет 5%.

Вопрос о лечении решается индивидуально. Хирургическое удаление больших менингомиелоцеле обрекает ребенка на пожизненную инвалидность. Не оперированные дети имеют высокую вероятность умереть от гнойной инфекции.

Полный рахиссиз – расщелина позвоночника с дефектом мозговых оболочек и мягких покровов.

Порок Клиппеля-Фейля – сращение 1 шейного позвонка с затылочной костью, приводящее к сужению и деформациям большого затылочного отверстия.

Врожденные аномалии вентрикулярной системы и подпаутинного пространства

Атрезия межжелудочковых отверстий – влечет развитие гидроцефалии.

Атрезия срединной и латеральной апертур (отверстия Мажанди и Люшки) характеризуется внутренней гидроцефалией, частичной или полной атрезией червя мозжечка, кистозным расширением 4-го желудочка.

Врожденная облитерация субарахноидального пространства встречается редко, но может являться причиной водянки мозга.

Гидроцефалия – врожденная водянка головного мозга. Выделяют чаще окклюзионную и сообщающуюся.

Гидранэнцефалия – полное или почти полное отсутствие больших полушарий при сохранности костей черепа. Полость черепа заполнена ликвором.

Сирингомиелия относится к врожденной аномалии ликвородинамической системы спинного, а порой и головного мозга (сирингоэнцефалия). Распространенность сирингомиелии составляет 8-9 случаев на 100 000 населения. Встречаются семейные случаи. Заболевание поражает чаще мужчин, может клинически проявляться или возникать в любом возрасте. Средний возраст начала болезни 30 лет; в детском возрасте встречается редко.

Патогенез и патанатомия. Анатомически заболевание характеризуется наличием ликворных полостей в спинном мозге. На основании того, связаны ли эти полости с системой ликвородинамики (каналы, желудочки) сирингомиелию подразделяют на «сообщающуюся» и «несообщающиеся» формы. Первая форма может быть отнесена к врожденной аномалии и обусловлена тем, что дефект спинномозгового канала или более высоко расположенных ликворопроводящих путей в виде расширения возникает в период закладки первичной мозговой трубки и формировании ликворопродуцирующей и ликворопроводящей системы. Предлагалась и гидродинамическая гипотеза (Т. Gardner, 1965) генеза сирингомиелии: врожденные аномалии в области затылочного отверстия (мальформация Киари и т.п.) затрудняют ликворный отток из IV желудочка в субарахноидальное пространство, что влечет увеличение его давления в спинномозговом канале и расширение последнего. Разрывы стенок канала сопровождаются развитием полостей, локализующихся вокруг его. Имеются и другие мнения, в частности о том, что в спинномозговом канале создается избыточное количество ликвора за счет его интенсивного поступления из субарахноидального пространства спинного мозга через зоны выхода задних корешков.

Чаще полости локализуются в шейно-грудном отделе спинного мозга. Иногда распространяются вверх до IV желудочка, или, как отмечалось выше, наоборот. В настоящее время оспаривается поясничная форма заболевания, как и глиоматозный (сирингомиелия вследствие разрастания глиозных клеток) вариант (Н.Н. Яхно, Д.Р. Штульман, 2001).

«Несообщающаяся» сирингомиелия преимущественно трактуется как симптоматическая, возникающая вследствие формирования полостей в местах травматического, ишемического, воспалительного, глиозного и др. повреждений тканей спинного мозга.

Клиника. Начало заболевания, как правило, медленное. Первые симптомы иногда провоцируются физической нагрузкой, кашлем, чиханием и проявляются чувствительными или двигательными нарушениями. «Классический» вариант течения описывался ранее, как вариант дебюта с нарушений температурной чувствительности: больные в самых различных ситуациях получали безболезненные ожоги. В последующем присоединяются другие нарушения, отражающие место и степень поражения тканей спинного или головного мозга. Однако болезнь может дебютировать двигательными, трофическими, вегетативными симптомами в отдельности или в сочетании.

Ключевые диагностические признаки:

- анамнестические данные об имевших место безболезненных ожогах;
- расстройство болевой, температурной чувствительности по сегментарному типу: симптомы «куртки», «полукуртки», «куртки с капюшоном» и т.д.;
- симптомы периферических парезов (гипотрофия, гипотония, гипорефлексия) чаще совпадающих по локализации с зонами чувствительных нарушений;
- возможны симптомы центрального пареза ног;
- трофические нарушения в зонах нарушенной чувствительности: отечность конечности, лимфостаз, безболезненные артропатии вплоть до разрушения суставов, при высокой локализации полостей – гипоталамические расстройства (ожирение, эндокринопатии и др.);
- другие врожденные аномалии выявляемые визуально или инструментально;
- полости в тканях спинного мозга в сочетании или без изменения IV желудочка, силвиева водопровода, визуализированные ядерно-магнитно-томографическим исследованием;
- отсутствие признаков других заболеваний, вызывающих аналогичную симптоматику (интрамедуллярная опухоль, гематоракс, ишемические спинальные инсульты).

Течение сирингомиелии относительно благоприятное: у 15% заболевание не прогрессирует; у 25% эпизоды прогрессирования сменяются стационарным состоянием; у остальных имеет место медленное нарастание симптоматики. В большинстве случаев больные длительно сохраняют работоспособность.

Лечение симптоматическое. У пациентов всегда имеется необходимость оберегаться от теплых и горячих предметов, так как ожоги из-за нарушения трофической регуляции могут плохо и длительно заживать. При продолжительных «центральных» болях, не уменьшающихся от назначения анальгетиков, используют *карбамазепин*, антидепрессанты (*амитриптилин*) или их сочетание. Хирургические способы дренирования ликвора из сирингомиелитических полостей в субарахноидальное и перитонеальное пространство затруднительны в статистически достоверной оценке их эффективности. Исключением считаются операции при мальформации Киари, показания, к проведению которых, определяются индивидуально.

Врожденные пороки мозговой части черепа

Краниосиносто́з – преждевременное зарастание черепных швов, что ограничивает рост черепа в том или ином направлениях и приводит к его деформации. Возможны различные частичные варианты.

Краниостено́з – уменьшение объема черепной коробки, обусловленное различными формами преждевременного зарастания швов, в результате чего происходит задержка развития головного мозга.

Платибазия – уплощение основания черепа, обычно сопровождается деформацией большого затылочного отверстия, поражением ствола мозга.

Помимо врожденных пороков самого мозга возможны различные варианты аномалий сосудов головного мозга, сказывающихся на работе мозга, глаз и зрительного нерва. Ряд из них не совместим с жизнью (анэнцефалия), с другими аномалиями человек может прожить всю жизнь и узнать о них при случайном выявлении (незарастание дужки позвонка). Обнаружение врожденных аномалий требует проведения углубленного клинического и инструментального обследования больного, а так же медико-генетического консультирования для исключения хромосомной или генной патологии. Знание генеза необходимо как для проведения генетического прогнозирования, пренатальной диагностики, так и для решения вопроса о возможной помощи.

Фармакогенетика

Фармакогенетика – общее представление

Термин «фармакогенетика» в 1959 г предложил Ф. Фогель. Фармакогенетика как наука, являясь одним из разделов генетики, занимается изучением значения генетических факторов, детерминирующих особенности индивидуальных реакции организма на лекарства. При этом речь идет не только причинах патологических реакций у отдельных лиц на лекарства, но и о механизмах толерантности к лекарствам, парадоксальных медикаментозных эффектах. Быстрый прогресс фармацевтической и химической промышленности, выпускающих в обиход массу веществ, с которыми ранее человек в процессе своего онто- и филогенеза не соприкасался, безусловно составляет основу трудностей прогнозирования субъективной реакции на эти вещества. Фармакогенетические реакции развиваются на основе широкого генетического полиморфизма в человеческих популяциях, эволюционного сформировавшегося до появления применяемых теперь фармакологических средств.

Теоретическую основу фармакогенетических исследований, способствовавших решению многих клинически значимых вопросов, составили:

- понимание фармакогенетических закономерностей на основе различий в метаболизме лекарств;
- объяснение различий в реакциях на лекарства различиями биохимической чувствительности органов-мишеней, клеток или рецепторов.

Каждому врачу хорошо знакомо разнообразие степеней эффективности и побочных действий лекарств у разных групп населения и разных лиц. Одно и то же лекарство в одной и той же дозе для некоторых пациентов является панацеей, для других может явиться причиной смерти, для третьих попусту потраченными деньгами. Анализ концентрации стандартной дозы лекарства в плазме разных людей даст разный результат. Результат может оказаться различным и у одного и того же человека, если исследования провести в разное время суток, разные дни и т.д. С помощью близнецового и клинико-генеалогического методов обнаружено, что такая вариабельность в значительной степени детерминирована генетически.

Судьба лекарства в организме обусловлена биотрансформацией или такими процессами, как всасывание, распределение (по органам, клеткам, органеллам), взаимодействие с рецепторами, метаболизм и выведение. Все ступени фармакокинетического процесса осуществляются с помощью специфических и неспецифических ферментов,

которые, несомненно, контролируются генетически. Учитывая широкий биохимический полиморфизм человеческих популяций, можно предполагать, что судьба каждого лекарства на каком-то фармакокинетическом этапе связана с полиморфной системой фермента или белка. Это и обуславливает разнородные реакции индивидов на лекарства. 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.

Используя близнецовый метод, фармакогенетики выявили генетическую обусловленность практически всех физиологических и метаболических процессов, участвующих во взаимодействии организма и лекарства: всасывание, транспорт к органам и тканям, химические превращения, взаимодействие с рецепторами, выведение и т.д. Например доказан генетический контроль процессов выведения многих лекарств. Коэффициент наследуемости этого признака для многих препаратов близок к 1 (например, для антипирина и фенилбутазона - 0,99, для дикумарола и аспирина - 0,98). Доказана и различная чувствительность к одним и тем же лекарствам разных групп людей, что порой расценивается как атипичный фармакологический эффект. Во многом эти отличия определяются генетическими факторами, детерминирующими процессы метаболизма, рецепции, иммунного ответа и т.д.

Задачей клинической фармакогенетики является также разработка методов диагностики, профилактики и коррекции необычного ответа организма на действие лекарственных средств. Наследственные факторы, определяющие необычные реакции на лекарственные средства, в основном являются биохимическими. Чаще всего это недостаточность ферментов, катализирующих биотрансформацию препаратов. Ферменты, представляющие собой генетически детерминированные белки, посредством активных центров связываются с лекарственными веществами и ускоряют или замедляют процессы их химического превращения. Биотрансформация лекарственного вещества может осуществляться не одним ферментом, а целой группой, особенно в тех случаях, когда химическое превращение вещества в организме проходит в несколько этапов. Для каждого фермента характерна высокая специфичность. Он катализирует лишь строго определенное звено химического процесса. В то же время один фермент может принимать участие в метаболизме различных лекарственных средств. При мутации соответствующих генов возникают наследственные нарушения структуры и свойств ферментов – ферментопатии. В зависимости от характера мутации гена изменяется скорость синтеза фермента или синтезируется атипичный фермент, за чем может последо-

вать целая цепь последующих метаболических, структурных, функциональных и прочих изменений. Атипичные реакции на лекарственные вещества могут наблюдаться также при наследственных нарушениях не только белкового, но и других видов обмена веществ (минерального, углеводного, липидного и т.д.).

Ферментопатии

Атипичная псевдохолинэстераза

После внедрения в медицинскую практику деполаризующего миорелаксанта *сукцинилхолина* (дитилин, листенон, миорелаксин) было обнаружено, что у большинства людей после внутривенного введения раствора этого препарата наступает расслабление скелетных мышц и 2-3 минутная остановка дыхания. У некоторых людей паралич мускулатуры и остановка дыхания длятся 2-3 часа и более.

Этиология и патогенез. Как выяснилось, небольшая продолжительность действия сукцинилхолина обусловлена тем, что под влиянием *псевдохолинэстеразы* он быстро гидролизуется и инактивируется. Псевдохолинэстераза, представляющая собой гликопротеид с молекулярной массой около 300 000 и содержащаяся в сыворотке крови, различных тканях, обеспечивает гидролиз эфиров холина, различных алифатических и ароматических кислот. В результате же резкого снижения активности сывороточной псевдохолинэстеразы быстрой инактивации не наступает, что оказывается чревато длительной остановкой дыхания. Дальнейшее изучение возникшей проблемы показало, что снижение активности фермента обусловлено изменениями его аминокислотного состава, которое может быть обнаружено и у родственников этого человека, т.е. имеет наследственный характер. Дефект наследуется по рецессивному типу. В большинстве популяций, в частности европейской, количество людей, гетерозиготных по мутантному аллелю, не превышает 2-4%. Частота клинически значимого гомозиготного носительства мутантных генов в этих популяциях составляет 1:2000 – 1:3000. Однако существуют популяции, в которых частота гетерозиготного носительства мутантного аллеля значительно выше. Таковы, например, популяции чехов и словаков (7%), евреев Ирана и Ирака (10%). Частота гомозиготного носительства в них достигает 1:400. В Южной Индии число людей с полным или почти полным отсутствием активности псевдохолинэстеразы составляет 2,5%. Считается, что синтез белковой части молекулы псевдохолинэстеразы обеспечивается рядом аллелей структурных генов. Мутация одного или нескольких из них приводит к образованию атипичных молекул фермента. Отличить нормальный фермент от атипичного можно с по-

мощью ингибиторов псевдохолинэстеразы — *дibuкаина* (совкаина) и *фторида натрия*.

Лечение. Способом купирования длительной остановки дыхания при применении сукцинилхолина является внутривенное введение свежей донорской крови с нормальной активностью псевдохолинэстеразы, быстро гидролизующей миорелаксант и купирующей его действие. К аналогичному результату приводит внутривенное введение раствора псевдохолинэстеразы, выделенной из донорской крови.

Недостаточность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы

Недостаточность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ) относится к числу распространенных наследственных дефектов. Носителями его в мире являются, по крайней мере, 200 млн. человек. Впервые данную патологию обнаружили у американских негров. При приеме противомаларийного препарата *примахина* у каждого 10-го из них развивался гемолитический криз. Последующие биохимические и генетические исследования показали, что у таких больных активность Г-6-ФДГ не превышает 15% от нормы.

Этиология и патогенез. Г-6-ФДГ играет важную роль в обмене углеводов, в том числе в эритроцитах, где она катализирует окисление глюкозо-6-фосфата в 6-фосфоглюконат. В этой реакции образуется восстановленный никотин-амид-аденин-динуклеотид-фосфат (НАДФ.Н₂), который в дальнейшем используется для восстановления глутатиона, а также частично метгемоглобина в гемоглобин. Восстановленный глутатион защищает гемоглобин и тиоловые ферменты, поддерживающие нормальную проницаемость мембран эритроцитов, от окислительного действия различных веществ, в том числе и лекарственных препаратов. При недостаточности Г-6-ФДГ прием некоторых лекарственных средств ведет к массивному разрушению эритроцитов (гемолитические кризы) вследствие падения содержания в них восстановленного глутатиона и дестабилизации мембран. Контроль синтеза Г-6-ФДГ на рибосомах клеток осуществляется геномным аппаратом X-хромосомы. Известно несколько нормальных вариантов этого фермента и около 150 атипичных. Гемолитические кризы у таких людей вызывают не только лекарственные средства, но и конские бобы. По их латинскому названию *Vicia faba* заболевание было названо "фавизмом". Токсическими веществами конских бобов являются продукты гидролиза В-гликозидов (вицин и конвицин), которые обладают сильным окислительным действием, в 10-20 раз превосходящим таковое аскорбиновой кислоты.

Клиника. Обычно болезнь начинается с внезапно возникающего озноба и резкой слабости, переходящей в коллапс, падения количества эритроцитов. Реже в качестве первых симптомов выступают головная

боль, сонливость, рвота, желтуха, которая связана с гемолизом. Встречались случаи фавизма у грудных детей, матери которых употребляли в пищу конские бобы. Желтуху при недостаточности Г-6-ФДГ объясняют нарушением глюконизирующей активности печени.

Некоторые препараты оказывают гемолитическое действие у людей с недостаточностью Г-6-ФДГ только при наличии предрасполагающих факторов: инфекция, печеночная и почечная недостаточность, диабетический ацидоз. Количество людей, предрасположенных к этой ферментопатии, варьирует в популяции от 0 до 15%, а в некоторых местностях достигает 30%. Из бывших стран социалистического содружества недостаточность Г-6-ФДГ и фавизм выявлялись у жителей Азербайджана. В 60-х годах в республике было запрещено выращивание конских бобов, что привело к значительному снижению частоты заболевания.

Профилактика заключается в информировании людей с недостаточностью Г-6-ФДГ об опасности применения противомаларийных препаратов (*примахин, хинидин, памахин*); других медикаментов (*фуразолидон, фуральтадон, нитрофуран, сульфаниламид, сульфацил, сульфадимезин, сульфаметоксипиридазин*) и препаратов (*нафталин, тринитротолуол, толундиновый синий*), а также необходимости исключения из пищевого рациона *конских бобов, крыжовника, красной смородины*. Больные с дефицитом Г-6-ФДГ должны помнить о том, что их дети также могут страдать аналогичным заболеванием.

Недостаточность ацетилтрансферазы

Вскоре после внедрения в медицинскую практику гидразид азоникотиновой кислоты (*изониазид, тубазид*) было обнаружено, что переносимость этого препарата больными неодинакова.

Этиология и патогенез. В основе индивидуальной чувствительности организма к изониазиду лежит неодинаковая интенсивность его метаболизма: после однократного приема изониазида у одних больных выделяется с мочой 6-7% введенного препарата в метаболизированной форме, у других – вдвое больше.

Основным путем биотрансформации этого препарата является ацетилирование. Ацетилирование изониазида осуществляется при участии *N-ацетилтрансферазы* – фермента, содержащегося в печени человека. Активность фермента генетически обусловлена и у разных людей неодинакова. У "медленных" инактиваторов концентрация изониазида в крови всегда значительно выше, чем у "быстрых". Соотношение между "медленными" и "быстрыми" инактиваторами изониазида в разных популяциях колеблется. Так, медленными инактиваторами являются только 5% эскимосов и 45% американцев. Число "бы-

стрых" инактиваторов в Западной Европе и Индии достигает 50%, а в Японии — 90-95%.

**Для определения скорости инактивации изониазида измеряют концентрацию его в плазме крови спустя 6 ч после однократного приема препарата внутрь в дозе 10 мкг/кг. Если содержание изониазида составляет в среднем около 1 мкг/мл, больного относят к быстрым инактиваторам, если около 5 мкг/мл — к медленным.*

Клиника. У некоторых пациентов, страдающих туберкулезом, прием изониазид вызывает головную боль, головокружение, тошноту, рвоту, боли за грудиной, раздражительность, бессонницу, тахикардию. Иногда на фоне приема препарата развивается симптоматика полиневрита. Как выяснилось, такие реакции возникают у больных с медленной инактивацией изониазида. При этом появление побочных реакций не влияет на эффективность действия изониазида на туберкулезную палочку.

Профилактика. При назначении изониазида больным туберкулезом необходимо учитывать скорость его метаболизма. При прочих равных условиях быстрым инактиваторам изониазид назначают в больших дозах, чем медленным инактиваторам. У последних препарат целесообразно сочетать с пиридоксином (витамином В₆), который предупреждает развитие полиневрита и некоторых других побочных реакций.

Скорость ацетилирования может быть различной не только для изониазида, но и для *сульфадимезина, гидралазина, празозина.*

Недостаточность каталазы

В 1947 г. японский отоларинголог S. Tokachaga, при лечении гангренозной гранулемы синуса носа у 11-летней девочки, заметил, что обработка раны раствором перекиси водорода не сопровождалась образованием пузырьков кислорода, а цвет крови становился коричнево-черным. При биохимическом анализе было установлено отсутствие *каталазы* в крови и тканях этой больной. Заболевание было названо *акаталазией*.

Этиология и патогенез. Акаталазия передается по аутосомно-рецессивному типу. Каталаза разрушает перекиси, образующиеся в организме, а также участвует в метаболизме этилового и метилового спирта. В результате реакции образуется огромное количество мелких пузырьков молекулярного кислорода. На этом основано применение растворов перекиси водорода в медицинской практике для обработки ран, язв, и т.п. При нормальной активности каталазы образующиеся в

организме или экзогенные перекиси не успевают окислять эндогенные вещества, в том числе гемоглобин.

Клиника. Акаталазия обычно проявляется в подростковом возрасте рецидивирующими изъязвлениями десен. В более тяжелых случаях возникает альвеолярная гангрена, атрофия десен, выпадение зубов. К 1978 г. в мире было описано более 100 таких больных. У половины из них наблюдалась гангрена ротовой полости и носоглотки, у остальных заболевание протекало бессимптомно. Злокачественная форма характеризуется распространением гангрены на мягкие ткани и кости челюстей. Выраженных изменений в эритроцитах не происходит, так как дефицит каталазы компенсируется другими ферментами. Люди с гипокаталазией и особенно с акаталазией обладают высокой чувствительностью к спиртным напиткам из-за уменьшения скорости окисления этилового спирта. При акаталазии последствия отравления метанолом (древесным спиртом) менее выражены, так как у них метанол окисляется менее интенсивно, а содержание формальдегида, промежуточного продукта окисления этого спирта, не достигает высокого уровня.

Диагностика акаталазии основывается на данных анамнеза и результатах соответствующих лабораторных исследований. Необходимо учитывать наличие в прошлом частых воспалительных процессов в полости рта, заболеваний зубов, десен, а также наличие язв, эрозий, альвеолярной гангрены.

Специфического *лечения* акаталазии не существует. При наличии воспалительных очагов используют антибиотики, сульфаниламиды, антисептические средства и т.д.

Атипичные реакции на лекарственные средства при наследственных нарушениях обмена веществ

Врожденная метгемоглобинемия

Этиология и патогенез. В норме в эритроцитах крови находится в небольших количествах (0,5-3%) метгемоглобин. В отличие от оксигемоглобина метгемоглобин не пригоден к транспорту кислорода из-за содержащегося в нем кислородсвязывающего трехвалентного железа. Многие лекарственные вещества (*нитроглицерин, сульфаниламиды, хлорамфеникол, ПАСК, антипириин* и т.д.), особенно при их длительном применении в больших дозах, вызывают метгемоглобинемию. Однако у большинства людей под влиянием *метгемоглобинредуктазы* быстро происходит восстановление необходимой концентрации метгемоглобина. При наследственной недостаточности метгемоглобинредуктазы этого восстановления не происходит и концен-

трация метгемоглобина в крови больных резко повышается (до 30-40%). Недостаточность метгемоглобинредуктазы передается по ауто-сомно-рецессивному типу и чувствительность таких людей к токсическому действию метгемоглобинообразующих лекарственных средств очень высока.

Клиника. Симптоматика расстройства определяется степенью дефицита поставки кислорода к тканям организма, в первую очередь к тканям мозга и характеризуется цианозом кожи лица, конечностей, нарастающей слабостью, головной болью. Может возникать тошнота, рвота. Без лечения такое состояние сохраняется до 12 часов.

Кроме того, было замечено, что такие люди имеют выраженную устойчивость к действию синильной кислоты. Они могут без последствий принять дозу цианида калия в 40 раз превышающую смертельную для человека с нормальной метгемоглобинредуктазой. В качестве исторического примера описывается попытка отравить цианидом калия фаворита Российской императрицы, жены Николая II, «старца» Гришки Распутина.

Лечение. При выраженной степени метгемоглобинемии внутривенно вводят *метиленовый синий* (1-2 мг/кг) и назначают *аскорбиновую кислоту* по 0,3 г.

Порфирии

Порфирии широко распространены в Швеции, Норвегии, Южной Африке.

Этиология и патогенез. В отличие от предыдущих ферментопатий, порфирии связаны не с понижением активности или концентрации фермента, а с их повышением. Заболевание передается по ауто-сомно-доминантному типу. При интермиттирующей порфирии вследствие повышения активности *синтетазы d-аминолевуленовой кислоты* резко увеличено количество этой кислоты и *порфобилиногена* в печени и моче больных.

Клиника. Заболевание проявляется приступами кишечной колики, полиневритами, параличами мышц, психическими расстройствами, эпилептическими припадками и т.д. Обострения болезни провоцируются *барбитуратами*, а также *сульфаниламидными* препаратами, *эстрогенами* (в том числе содержащимися в противозачаточных средствах), *амидопирином*, *гризеофульвином*, некоторыми транквилизаторами и противосудорожными средствами. Эти препараты усиливают образование d-аминолевуленовой кислоты. В свою очередь вероятность применения барбитуратов и транквилизаторов больными порфириями весьма высока, так как у них наблюдаются часто психические расстройства и эпилептические припадки.

Профилактика. У пациента при себе должен постоянно находиться перечень препаратов способных вызвать патологическую реакцию. А медицинские работники должны знать, что введение барбитуратов таким больным может привести к необратимым последствиям, а нередко и к быстрой смерти.

Наследственные негемолитические желтухи

Наследственная негемолитическая желтуха новорожденных (синдром Криглера – Найяра) имеет две самостоятельные формы. Одна из них связана с отсутствием в печени *глюкуронилтрансферазы* и наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Вторая наследуется по аутосомно-доминантному типу и обусловлена снижением активности *глюкуронилтрансферазы*, что меняет способность печени образовывать глюкуронат билирубина, а соответственно ведет к накоплению билирубина в печени. Во втором случае нарушена биотрансформация некоторых лекарственных средств (*кортизон, хлормицетин*), которые не превращаются в глюкурониды, кумулируются в организме и приводят к желтухе.

Профилактика. Дозы таких препаратов должны быть снижены. Некоторые лекарственные средства (*фенобарбитал, зиксорин*) повышают активность глюкуронилтрансферазы и с успехом используются для лечения наследственных негемолитических желтух.

Литература

1. Болезни нервной системы. Руководство для врачей. Под ред. Н.Н. Яхно, Д.Р. Штульмана. – М.: М, 2001, Т. 2 – 478 с.
2. Бочков Н.П., Захаров А.Ф., Иванов В.И. Медицинская генетика. – М.: Медицина, 1984. – 366 с.
3. Дронин М.С. Основы медицинской генетики. – Мн.: "Высшая школа", 1978. – 95 с.
4. Заяц Р.Г., Рачковская И.В. Основы общей и медицинской генетики. – Мн.: Высшая школа, 1998. – 254 с.
5. Козлова С.И., Семанова Е., Демикова Н.С., Блиникова О.Е. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. – М.: Медицина, 1987. – 318 с.
6. Лильин Е.Т., Богомазов Е.А., Гофман-Кадошников П.Б. Генетика для врачей. – М.: Медицина, 1990. – 255 с.
7. Лильин Е.Т., Трубников В.И., Ванюков М.М. Введение в современную фармакогенетику. – М.: Медицина, 1984. – 159 с.
8. Мутовин Г.Р. Основы клинической генетики. – М.: Высшая школа, 1997. – 173 с.

9. Тератология человека. /Под ред. Г.И. Лазюка./ – М.: М., 1991. - 479 с.
10. Уильямс Э. Биохимическая индивидуальность. – М.: Изд. иностр. литература, 1960.
11. Cohen M.M. Jr: The Child With Multiple Birth Defects. New York: Raven Press. 1982. 189 pp.
12. Cohen M.M. Jr: The Child With Multiple Birth Defects. Second edition. New York: Oxford University Press. 1997. 267 pp.
13. Cohen M.M. Jr: On the nature of syndrome delineation. Acta Genet Med Gemell 26:103-119, 1977
14. Opitz J.M, Herrman J, Dieker H: The study of malformation syndromes in man. Birth Defects 5(2):1-10, 1969

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ. ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ЭТИКА

Общие принципы лечения наследственных болезней

Если в первые десятилетия развития медицинской генетики вопросы лечения наследственных болезней рассматривались в пессимистическом свете, то к концу XX века эти взгляды претерпели значительные позитивные перемены. Это связано с прогрессивным совершенствованием диагностических возможностей, что позволяет на ранних стадиях проявления заболевания или даже до его проявления определять его причины, патогенетические механизмы и изыскивать методы компенсации обменных дефектов. Направления лечения могут быть разными и зависят от того, каким путем реализуется действие мутантного гена. Например, отсутствие или блокирование действия какого-то фермента может привести к блокированию определенного звена метаболического процесса, вследствие чего в организме произойдет накопление метаболитов или первоначального субстрата, обладающих токсическим действием. Или биохимическая реакция может пойти по нехарактерному для данного организма направлению, что приведет к появлению «чужеродных» соединений. В силу тех же причин в организме может возникнуть дефицит определенных продуктов, необходимых для энергетических и восстановительных процессов. Поэтому лечение будет тем более эффективным, чем раньше мы его сможем начать и чем в большей степени сможем нейтрализовать или компенсировать генетически детерминированную патокинетику.

Заместительная терапия

Заместительная терапия заключается в введении в организм отсутствующих или недостающих субстратов. Наиболее демонстративной формой заместительной терапии является лечение сахарного диабета введением инсулина. Появление инсулина в медицинской практике радикально изменило жизнь этой категории больных, снизило смертность, инвалидность, позволило продлить таким людям жизнь и улучшить ее качество.

С успехом применяется заместительная терапия при лечении болезни Паркинсона. Как отмечалось в предыдущих лекциях, в основе неврологических нарушений, возникающих при этом заболевании, лежит снижения концентрации дофамина в тканях мозга. Предшественником в цепи синтеза дофамина является аминокислота L-3-4-дигидроксифенилаланин (L-ДОФА). Назначение препаратов, содержащих L-ДОФА (наком, синемет, мадопар) позволяет на 5-10 лет улучшить двигательные возможности больного, уменьшить мышечную скованность, в ряде случаев тремор. К сожалению, в данном случае заместительная терапия, улучшая качество жизни, не меняет ее продолжительность.

Заместительная терапия препаратами йода и тиреоидина применяется при наследственных дефектах синтеза тиреоидных гормонов; глюкокортикоидами – при аденогенитальном синдроме; гаммаглобулином – при дисгаммаглобулинемии и т.д.

Для повышения эффективности заместительной терапии разрабатываются иммунонеактивные формы препаратов с пролонгированным действием, направленным транспортированием к "клеткам мишеням". В частности известно, что вводимые ферменты нередко вызывают иммунологическую реакцию по типу антиген-антитело, нейтрализующую в итоге желаемый эффект. С целью "обойти" указанную реакцию ферменты "упаковываются" в липосомы – искусственно созданные липидные частицы, состоящие из матрикса и липидной мембраны-оболочки. В такой ситуации липиды защищают матрикс от иммунокомпетентных клеток и способствуют проникновению липосом в клетки. В клетке под действием эндогенных липаз оболочка липосомы разрушается и содержащийся в них фермент, структурно и функционально сохраненный, вступает в соответствующую реакцию.

Еще одним способом транспортировки белков в ткани является насыщение ими эритроцитов. Для этого эритроциты больного инкубируют в гипотонической среде с добавлением в нее белка. После восстановления изотоничности среды часть эритроцитов будет содержать белок, присутствовавший в среде. Такие "нагруженные" эритроциты вновь вводят в организм.

Как заместительную терапию можно рассматривать переливание лейкоцитарной массы или плазмы крови здоровых доноров больным с избыточным накоплением продуктов нарушенного метаболизма. Такое лечение дает эффект при мукополисахаридозах, болезни Фабри и основывается на введении в организм недостающих для биотрансформации продуктов накопления ферментов, содержащихся в лейкоцитах или плазме здоровых людей.

Диетотерапия

При многих болезнях обмена веществ лечебное питание является единственным методом патогенетического лечения и профилактики. Для успешного применения лечебного питания важно глубоко знать всю последовательность нарушенного обмена, прогнозировать возможные биохимические и структурные перестройки, возникающие при ограничении поступления того или иного вещества.

Одним из наиболее ранних способов диетотерапии наследственных болезней явился способ лечения фенилкетонурии. При этом аутосомно-рецессивном заболевании недостаток фенилаланин-4-гидроксилазы ведет к тому, что поступающий с продуктами питания фенилаланин превращается не в тирозин, а в фенилпировиноградную кислоту, фенилэтиламин и т.д. Последние блокируют поступление в клетки нервной системы триптофана, необходимого для синтеза нейрональных белков, что в свою очередь ведет к развитию необратимых неврологических и психических нарушений. Лечение сводится к назначению диеты (белковых гидролизатов), содержание фенилаланина в которой не должно превышать 21% (Барашнева С.М., Рыбакова Е.П., 1977) суточной возрастной физиологической нормы. Полное же исключение фенилаланина из пищи может привести к нарушению физического развития ребенка; избыток – к задержке психического развития. Эффект диетотерапии зависит и от того, когда начато лечение. Если оно начато в первые 2-3 месяца жизни ребенка, вероятность нормального развития очень высокая, если в сроки от 3 месяцев до года – удовлетворительных результатов можно добиться в четвертой части случаев.

Коррекция обменных нарушений через лечебное питание разработана для галактоземии, непереносимости фруктозы, гиперлипидемии, гиперхолестеринемии, гемоцистинурии. В неврологии диетотерапия используется при болезни Вильсона (гепатолентикулярная дегенерация) – ограничиваются какао, печень трески, виноградное вино, грецкие орехи и другие продукты, содержащие значительное количество меди. Неплохой эффект дает безрастительная диета при болезни Рефсума; ограничение белка, особенно глицина и серина, при глицинемии и т.д.

Воздействие на метаболизм

Метод основывается на том, что отдельные препараты способны активировать или тормозить определенные метаболические процессы, в том числе и видоизмененные вследствие генетического дефекта. При таком заболевании, как синдром Криглера – Найяра из-за недостаточности глюкуронилтрансферазы усилена выработка глюкуронидов билирубина. Назначение таким больным фенобарбитала, ингибирующего синтез глюкуронилтрансферазы, позволяет улучшить их состояние (М. Кагон и др., 1970).

Основным методом лечения гепатолентикулярной дегенерации, позволившим продлить их жизнь и качество жизни, в настоящее время является назначение им *D*-пеницилламина (купренил). Купренил ингибирует обмен меди в организме, способствует выведению избыточного ее количества из организма. Похожий принцип используется для лечения гемохроматоза при назначении десферриоксамина; при подагре – аллопуринола и тиопуринола.

Активации метаболических процессов вследствие генетически обусловленного снижения активности витаминов порой можно достичь путем парентерального их введения в больших дозах. Примерами являются мегалобластическая анемия, подострая некротизирующая энцефаломиелопатия, болезнь "моча с запахом сиропа" при которых положительный эффект достигается введением витамина B_1 ; ксантуренурия, гомоцистинурия, гипохромная анемия – витамина B_6 ; метилмалоновые анемии – B_{12} ; мегалобластическая анемия в сочетании со слабоумием – фолиевой кислоты и т.д.

Хирургическое лечение

Хирургическое лечение имеет симптоматическую направленность в отношении к наследственной и врожденной патологии, в первую очередь – врожденным аномалиям. В то же время устранение того или другого порока нередко позволяет прервать или предотвратить вторичные изменения в организме, связанные с этим пороком. Последнее относится к хирургическому лечению аномалий сосудов, сердца; пересадке почек при их наследственном кистозном перерождении; удалению стенозов пищевода, привратника; восстановлению тазобедренных суставов при врожденных вывихах бедра и др. Немаловажное значение имеют и косметические операции – лечение расщелины губы, неба, синдактилии, полидактилии. Одним из способов, компенсирующих аутоиммунный процесс при миастении, считается удаление вилочковой железы, белки которой, имея сродство к протенам нервно-мышечных синапсов, являются причиной аутоиммунизации.

Продолжается разработка методов подсадки и пересадки эмбриональной ткани вилочковой железы, костного мозга при наследственных иммунодефицитных состояниях; мозговых клеток – при болезни Паркинсона.

Генотерапия

Разработка методов генотерапии позволила подойти вплотную к этиологическому лечению наследственных болезней. Устранение причины наследственного заболевания подразумевает такие серьезные манипуляции с генетической информацией в живом организме человека, как внедрение нормального гена в ДНК клетки, "выключение" мутантного гена и т.д. Это требует больших усилий даже при работе с простейшими организмами, а тем более при намерениях модификации генетического кода человека.

И все же уже сегодня имеются многочисленные возможности для их решения, созданные успешной разработкой проекта "Геном человека". Во-первых, к настоящему времени картировано более 1000 генов наследственных болезней и, по крайней мере, несколько сотен генов идентифицировано, т.е. для этих генов выполнено одно из условий их использования в качестве генотерапевтического средства. Во-вторых, отработаны методы изоляции необходимых генов вместе с пограничными областями, содержащими важные регуляторные последовательности. В третьих, отработаны способы «встраивания» изолированных генов в чужеродные клетки.

Методы переноса генов. Одним из важнейших условий успешной генотерапии является перенос изолированного гена в клетку-мишень. Для этого в настоящее время используются различные методы: физические – прямая инъекция в ткань "голого" гена, кальций-фосфатная трансфекция, перенос с помощью липосом, электропорация и др; перенос генов с помощью ретровирусов или других вирусных векторов; прицельная доставка генов в определенный тип клеток с использованием рецепторов этих клеток и т.д.(Culver K.W., 1994). Эти методы различаются по эффективности доставки генетических конструкций в клетки-реципиенты.

Физические методы доставки генов считаются наименее эффективными: трансфицируется небольшой процент клеток-реципиентов; лизосомы разрушают проникшую в клетку чужеродную ДНК, и, в результате, только в отдельных клетках, подвергнутых обработке, введенные генетические конструкции оказываются встроенными в геном этих клеток. Тем не менее, было показано что даже при обычной инъекции ДНК в мышцы, она способна проникать в мышечные клетки и экспрессироваться там в течение года (Davis H.L. et al., 1993).

Вирусы (вирусные векторы) значительно более эффективно переносят встроенные в них генетические конструкции в клетки-мишени. При этом выявлено, что ретровирусные векторы инфицируют делящиеся клетки и интегрируются случайным образом в их геном вместе со встроенными генетическими конструкциями. Аденовирусные векторы, напротив, трансфицируют неделящиеся клетки не встраиваясь в геном. Помимо ретровирусных и аденовирусных векторов, для доставки генов используются векторы аденоассоциированные, векторы на основе вирусов герпеса, противооспенной вакцины, человеческого иммунодефицита и др. Все вирусы, кроме аденоассоциированного, при использовании в качестве векторов, генетически модифицируются так, что они оказываются неспособными к самостоятельной репликации в клетке-хозяине, но сохраняют способность инфицировать эти клетки, а также избегать разрушения лизосомами. Вирусные векторы в большей или меньшей степени обладают тропизмом к определенной ткани, что может быть использовано для направленной доставки генотерапевтической конструкции. Так, аденовирус тропен к эпителию дыхательных путей, вирус герпеса – к нейронам ЦНС, вирус гепатита – к клеткам печени и т.д. Вирусные векторы отличаются также по способности встраивать большие или меньшие отрезки чужеродной ДНК и по ряду других характеристик, важных с точки зрения их использования для переноса генов человека.

Изучаются возможности переноса и обеспечения функционирования человеческих генов в составе *искусственных хромосом*. Такие хромосомы могут нести большие отрезки ДНК, содержащие несколько генов со всеми регулируемыми последовательностями. Однако в этом направлении еще ведутся работы для определения того, какие центромерные и теломерные участки хромосом должны быть в составе этих искусственных хромосом, чтобы они могли успешно реплицироваться в митозе (Weatherall G.J., 1995).

Ген или его переносчик может быть прикреплен к комплексу *полилизин - ациалогликопротеин*. Такой комплекс захватывается рецепторами гепатоцитов, и, в результате чего, генетическая конструкция проникает в печеночную клетку и может начать в ней функционировать.

Трансгенез in vitro. Проблема направленной доставки соответствующего рекомбинантного гена проще решается в том случае, когда клетки определенного типа (лимфоциты, стволовые гемопоэтические клетки, фибробласты, кератиноциты или гепатоциты) извлекаются из организма, трансфицируются *in vitro* и после культивирования или непосредственно после трансфекции возвращаются в организм (*генотерапия ex vivo*).

Прямой трансгенез (in vivo) осуществляется следующим образом. Создается рекомбинантный генетический вектор с заданным геном, необходимым для лечения. Вектор при этом может быть тканеспецифическим (органо-тропным) или неспецифическим. Его вводят в достаточном количестве в клетки-мишени. В клетках-мишенях или в любых других клетках происходит трансгенез с помощью рекомбинантного вектора: в них включается требуемый ген и начинает там функционировать. Создаются также другие подходы к генной терапии: методы направленной модификации генов, супрессии (подавления) конкретных мутаций.

Клиническое испытание генной терапии началось в 90-е годы. За прошедшие 12 лет уже успешно проведены ее клинические испытания при тяжелом первичном иммунодефиците, обусловленном недостаточностью аденозиндезаминазы; семейной гиперхолестеринемии, обусловленной отсутствием в клетках печени рецепторов липопротеидов низкой плотности; гемофилии В и др. Около 20 наследственных болезней отобраны как потенциальные кандидаты для генной терапии. Среди них такие заболевания, как муковисцидоз, гемофилия А, талассемия, серповидно-клеточная анемия, недостаточность антитрипсина, миопатия Дюшена, болезнь Паркинсона.

В качестве примера можно привести генотерапию муковисцидоза. Муковисцидоз, или кистозный фиброз поджелудочной железы, является тяжелым аутосомно-рецессивным заболеванием, еще недавно считавшимся летальным. Распространенность муковисцидоза весьма переменна в разных странах. В большинстве стран Западной Европы она составляет примерно 1 больной на 2500 новорожденных. По данным Н. В. Петровой, Е.К. Гинтера (1997), средняя частота муковисцидоза в России должна составлять примерно 1 случай на 12500 новорожденных.

Ген муковисцидоза, названный *муковисцидозным трансмембранным регулятором* (МТР), был картирован, а затем клонирован в 1989 г. Белок, кодируемый этим геном, т.н. *трансмембранный регулятор проводимости* (ТМРП), является белком мембран эпителиальных клеток. Его основная функция заключается в создании регулируемого цАМФ хлорного канала, но не исключено, что он выполняет также другие функции. Мутации в гене ТМРП приводят к изменению структуры или количества белка ТМРП, что сопровождается нарушением транспорта ионов и молекул воды через мембраны эпителиальных клеток большинства экзокринных желез в легких, кишечнике, поджелудочной железе, желчных протоках, семенных канальцах и т.д. В результате, слизь, выделяемая экзокринными железами, становится обезвоженной, вязкой, что способствует развитию и сохранению в ней инфекции и воспалительного процесса. Наиболее серьезные последствия воспалительного процесса возникают в легких и в кишечнике.

Выделяют клинически легочную, кишечную и смешанную формы, что определяется тем, в каком из органов вторичный патологический процесс является наиболее интенсивным.

Лечение муковисцидоза является симптоматическим и включает ферментотерапию, направленную на коррекцию нарушений экзокриновой функции поджелудочной железы, антибиотикотерапию респираторных инфекций, диетотерапию, физиотерапию, терапию муколитиками. В последние годы такая схема лечения больных муковисцидозом, особенно в связи с появлением антибиотиков нового поколения против синегнойной палочки, принесла свои плоды – удалось существенно увеличить продолжительность жизни больных муковисцидозом, так что в странах Западной Европы и США она приблизилась к 40 годам. В то же время, такие результаты традиционного лечения не удовлетворяют ни больных, ни врачей. Поэтому, муковисцидоз с самого начала формирования идеи генной терапии рассматривался как один из первых кандидатов для ее реализации.

Существует несколько благоприятных предпосылок для генной терапии муковисцидоза. Эксперименты на культурах клеток, полученных от больных муковисцидозом, показали, что введение в клетку единственной копии кодирующей последовательности гена МТР, исправляет дефект ионного транспорта, характерный для этих клеток. Более того, было установлено, что трансфекция только 10% клеток конструкцией, составленной из ретровируса и кДНК нормального гена МТР, обуславливает исправление транспорта хлора во всем монослое, по-видимому, вследствие обмена ионами между соседними клетками (Johnson L.G, Olsen J.C., Sarkadi B. et al., 1992). Необходимость только частичной коррекции генного дефекта для получения выраженного клинического результата была подтверждена также в опытах на мышах. Показано, что 5% уровень нормальной экспрессии гена МТР приводит к исправлению на 50% транспорта ионов хлора и отсутствию кишечных проявлений гена МТР (Dorin J.R., Parley R., Webb S., et al., 1996). Было доказано, что ген МТР не требует какой-то особенной регуляции, т.к. в трансфицированной культуре клеток не наблюдается избыточной продукции белка МТРП (Gregory R.J., Cheng S.H., Rich D.P. et al. 1990).

Для соматической генной терапии *in vitro* наиболее широкое применение в качестве векторов для переноса нормального гена МТР получили рекомбинантные аденовирусы и липосомы, которые легко могут быть доставлены в орган-мишень (легкие) с помощью ингаляции (легочные формы заболевания привлекли внимание исследователей по причине их наибольшей значимости для жизни больных).

Аденовирусы привлекли внимание исследователей прежде всего по той простой причине, что они эффективно инфицируют легочный эпителий – это их естественный путь размножения. Размер генома

аденовируса составляет 36 тысяч пар нуклеотидов (т.п.н.), сам вирус легко проникает в неделящиеся клетки, не встраиваясь в их геном, после чего начинается интенсивный синтез белков вируса. Используются аденовирусы из группы С, для которой не зарегистрирован онкогенный потенциал. Аденовирусный вектор с геном МТР был использован для генотерапии трансгенных мышей с муковисцидозом с помощью интратрахеального введения вектора. Экспрессия гена МТР выявлялась в течение 6 недель, что свидетельствовало о достаточно медленной замене эпителия дыхательных путей и, следовательно, о возможности использования такого способа генотерапии (Hyde S.C., Gill D.R., Higgins C.F., et al. 1993).

Первый клинический эксперимент по переносу гена МТР с помощью аденовируса был проведен в США (Zabner J. Couture L.A., Gregory R.J. et al. 1993). В этом эксперименте трем взрослым добровольцам, больным муковисцидозом, интраназально вводили увеличивающиеся дозы рекомбинантного аденовируса, содержащего ген МТР. У всех трех больных найдена положительная тестовая динамика (снижение различий в электрическом потенциале назального эпителия), которая сохранялась для электрического потенциала в течение трех недель. Патологии, обусловленной введением аденовируса, в этом эксперименте обнаружено не было. Однако, в другом клиническом эксперименте с введением аденовируса интраназально и интрабронхиально, у одного больного возникла выраженная воспалительная реакция, которая заставила прекратить эксперимент.

В целом клинические эксперименты с переносом МТР гена с помощью аденовирусных векторов в клетки эпителия носа и в другие участки дыхательных путей выявили ряд проблем: эффективность трансгеноза на основе аденовирусных векторов на практике оказалась существенно ниже экспериментальной; высокие дозы вируса вызывали локальную воспалительную реакцию; даже первое введение вируса иногда провоцировало иммунологическую реакцию с появлением противовирусных антител; физиологический эффект от введения нормального гена МТР оказывался преходящим, что требовало повторного введения гена МТР для достижения лечебного эффекта.

Вторым наиболее распространенным вектором для переноса кДНК гена МТР *in vivo* и *in vitro* явился комплекс катионные липосомы-ДНК. Катионные липиды обеспечивают высокоэффективное связывание ДНК с образованием нуклеолипидных частиц. Катионные липосомы представляют собой липидные пузырьки, поверхность которых несет положительный заряд. В результате происходит слияние положительно заряженных липосом с отрицательно заряженными клеточными мембранами. Липосомы могут захватывать значительно более длинные последовательности ДНК, вплоть до ДНК размером 650 т.п.н. В отношении липосом нет тех опасений, которые возникают

при использовании вирусной трансфекции, в частности в их токсичности или иммуногенности. Липосомы могут быть сконструированы таким образом, что после их слияния с клеточной мембраной и доставки в клетку рекомбинантной ДНК, они деградируют естественным путем.

Один из первых клинических экспериментов с использованием липосом для генотерапии муковисцидоза был проведен в Англии (Caplen N.J., Alton E., Middleton P.G, et al. 1995). Двойной слепой эксперимент был проведен на 15 взрослых добровольцах, больных муковисцидозом. Он показал, что липосомы способны переносить ген МТР, который затем начинает функционировать в эпителиальных клетках носа, восстанавливая ионную проводимость. Липосомы не токсичны и не вызвали никакой воспалительной реакции, даже если их вводили в достаточно высокой дозе. В то же время наблюдаемая генная экспрессия имела непродолжительный характер. В другом эксперименте липосомный катионный комплекс вводили интраназально восьми больным муковисцидозом (еще восьми больным вводили только буфер). Трансгенная ДНК обнаруживалась даже через 28 дней после начала эксперимента у семи больных, мРНК трансгена выявлялась у двух больных через три и семь дней после переноса. У двух больных обнаружено также частичное восстановление ионного транспорта в эпителиальных клетках носа (Porteous D.J., Dorm J.R., McLachlan G., et al. 1997). Клинические эксперименты с переносом гена МТР с помощью липосом показали, что этот вектор не вызывает местной воспалительной реакции и к нему не продуцируются антитела в отличие от аденовирусного вектора. В то же время эффективность трансгеноза при использовании липосом в качестве вектора оказалась существенно меньше, чем при переносе гена МТР с помощью аденовируса, экспрессия трансгена наблюдалась в течение короткого времени, и комплекс липосомы-ДНК оказался недостаточно стабильным.

К 1998 г. было начато около 20 клинических экспериментов по гено-терапии муковисцидоза (более половины в США) с использованием вирусных и невирусных векторов для переноса гена МТР. Анализ результатов реализации этих протоколов показал, что перенос гена МТР и его экспрессия в тканях дыхательных путей больных муковисцидозом происходят не так успешно, как можно было бы ожидать на основе предварительных экспериментов. В то же время многие исследователи считают, что текущие проблемы можно будет решить в ближайшие несколько лет.

Профилактика наследственных болезней

Несмотря на большие достижения в области генетики и медицинской генетики за последние годы, мы еще не имеем достаточных оснований для утверждения о том, что лечение наследственных заболеваний стало эффективным и радикальным. В связи с этим становится понятным, что профилактика наследственной и врожденной патологии по-прежнему играет решающую роль в предупреждении вновь возникающих болезней; болезней, унаследованных от предыдущих поколений; болезней, развивающихся в результате наследственной предрасположенности в сочетании с воздействием факторов внешней среды.

Пути профилактики наследственной и врожденной патологии направлены на охрану окружающей среды, планирование семьи, элиминацию дефектных эмбрионов и плодов (пренатальная диагностика), управлении пенетрантностью и экспрессивностью патологических генов.

Охрана окружающей среды. Необходимость охраны окружающей среды диктуется тем, что в XX веке в бытовом и промышленном обиходе возникло столько источников воздействия на живой организм, сколько не было за всю его предыдущую историю развития. Это различные неорганические и органические вещества, радиоактивные источники энергии, самые разнообразные лучевые воздействия, новые вирусы, генетически модифицированные источники питания и многое другое.

По данным ВОЗ *тяжелые металлы*, высокотоксичные вещества, долго сохраняющие свои ядовитые свойства, уже сейчас занимают второе место по степени опасности, уступая пестицидам и значительно опережая такие широко известные загрязнители, как двуокись углерода и серы. В прогнозе же они могут стать более опасными, чем жидкие и твердые отходы АЭС.

Отравление солями тяжелых металлов начинается еще до рождения человека. Соли тяжелых металлов проходят через плаценту, которая вместо того, чтобы оберегать плод, день за днем его отравляет. Нередко концентрация вредных веществ у плода даже выше, чем у матери. Младенцы появляются на свет с пороками развития мочеполовой системы, до 25% процентов малышей – с отклонениями от нормы при формировании почек. Прямое воздействие на плод дополняется влиянием и на организм матери, а через изменение функции ее органов и систем – опять-таки на растущий плод.

Предотвратить или уменьшить негативный тератогенный и мутагенный эффект солей тяжелых металлов можно санитарно-техническим и гигиеническим путями. Первый – это уменьшение содержания металлов в объектах внешней среды до безопасных уровней

путем внедрения архитектурно-планировочных, технологических, технических и других мероприятий. Гигиенический путь может быть реализован через научную разработку допустимых уровней содержания их во внешней среде, требований и рекомендаций в сочетании с постоянным контролем состояния и качества этой среды.

Важным является и путь их замены на безвредные или менее токсичные вещества. В отношении транспорта, являющегося одним из значительных источников выброса свинца в атмосферу, следует повсеместно внедрять экологически чистое горючее. Радикальным средством профилактики является создание безотходных или малоотходных технологий.

Наряду с указанными выше мероприятиями необходим постоянный, эффективный контроль уровня содержания металлов в организме людей, в первую очередь, работающих в контакте с техногенными металлами, органическими веществами.

Большую опасность для населения промышленно развитых государств представляют *диоксины*. Многочисленные исследования показывают, что чрезвычайно ядовитые и стойкие хлорорганические яды, к которым относятся и диоксины, обнаруживаются повсеместно – в воде, воздухе, почве, пище, человеческом организме. По уровню токсичности диоксины превосходят такие известные яды как кураре, стрихнин, синильная кислота. Эти соединения не разлагаются в окружающей среде в течение десятков лет и попадают в организм человека в основном с пищей, водой и воздухом.

Диоксиновое поражение провоцируют злокачественные опухоли; передаваясь с молоком матери, приводят к ряду врожденных дефектов, таких как анэнцефалия, "заячья губа" и др. Среди более отдаленных последствий диоксинов – потеря способности к воспроизводству потомства у мужчин и женщин, а при сохранении репродуктивной функции – возможность передачи возникших мутаций в следующие поколения.

Еще одним химическим веществом, нанесшим немалый вред здоровью людей, явились *пестициды*. Доказана их высокая мутагенная активность и для животных, и для людей. Повышение частоты хромосомных нарушений обнаружено у рабочих производств цинбеба на Украине и гексахлорбутадиена и дактала в России (Уфа), у жителей хлопкосеющих районов Узбекистана, у детей, проживающих в сельскохозйственных районах Азербайджана и Молдавии, у работников теплиц Симферополя (Украина). Несмотря на отказ от использования пестицидов в мире, последствия нанесенного пестицидного удара по генофонду человека не так скоро смогут утратить свое значение.

Проблемой прошлого и настоящего веков стало радиоактивное загрязнение окружающей среды. Во-первых, это связано с накоплением

ем все большего и большего количества радиоактивных отходов АЭС, расширением географии зон их захоронения. Во-вторых, авария на ЧАЭС показала полную незащищенность людей перед созданными ими самими новыми источниками энергии.

Планирование семьи основывается на пропаганде медико-генетических знаний и касается как профилактики аборт, влекущих нередко расстройства здоровья женщины, средств контрацепции, так и, что не менее важно, информировании населения о возможностях медицинской генетики в профилактике наследственных и врожденных заболеваний. Важным для планирования семьи является наличие широкой сети консультаций и школ, помогающих в реализации связанных с этой проблемой вопросов.

Элиминация дефектных эмбрионов и плодов в первую очередь обусловлена достижениями и практическими возможностями пренатальной диагностики. Чем совершеннее методы выявления дефектных эмбрионов и плодов на ранних стадиях их развития, тем меньшими психологическими травмами для супругов сопровождается процесс решения крайне щепетильного вопроса.

Управление пенетрантностью и экспрессивностью патологических генов заключается в расшифровке механизмов их действия и фенотипической коррекции в процессе онтогенеза. Оно состоит в генотерапии наследственных болезней, внутриутробной терапии и хирургии плода, лекарственной терапии и диетотерапии беременных женщин.

Практическая медицинская сторона профилактики наследственной и врожденной патологии реализуется через:

- медико-генетическое консультирование;
- пренатальную диагностику;
- диагностику гетерозиготного носительства;
- преклиническую диагностику наследственных заболеваний;
- диспансеризацию;
- проверку на мутагенность и тератогенность продуктов питания, воздуха, воды, лекарств;
- искусственное осеменение спермой донора.

Задачами *медико-генетического консультирования* являются:

- постановка точного диагноза болезни;
- определение типа наследования болезни и величины ее повторного риска в конкретной семье;
- объяснение смысла генетического прогноза консультирующемуся человеку;
- пропаганда медико-генетических знаний.

Основная задача *пренатальной диагностики* заключается в

профилактике рождения ребенка с патологией, способной значительно нарушить его физическое или социально-психологическое существование или, в сочетании с первым, грубо изменить продолжительность жизни.

Диагностика гетерозиготного носительства направлена на выявление браков с высоким риском рождения больных потомков. К группам риска в этом плане могут быть отнесены:

- носители генов аутосомно-рецессивных заболеваний, часто встречающихся в определенных группах населения (болезнь Тея-Сакса, серповидно-клеточная анемия, муковисцидоз, фенилкетонурия и т.д.);
- носители генов Х-сцепленных заболеваний (миодистрофия Дюшена, гемофилия А и В);
- носители генов аутосомно-доминантных заболеваний на пре-клинической стадии (хорея Гентингтона, миотоническая дистрофия).

Диагностика гетерозиготных состояний основывается на популяционно-статистических методах, традиционном клиническом осмотре пробанда и его родственников, биохимических и молекулярно-генетических методах.

Преклиническая диагностика наследственных заболеваний подразумевает их выявление на доманифестной стадии. Особенно это значимо в тех случаях, когда мы имеем способы лечения. Примером могут служить фенилкетонурия, гепатолентикулярная дегенерация, алфа- и бета-талассемия и др. В таких случаях началом своевременно упреждающее лечение позволяет избежать необратимых изменений, характерных для более поздних стадий их проявления.

Диспансеризация позволяет проводить целенаправленные мероприятия на всех уровнях организации медико-генетической помощи и регулируется нормативными документами Министерства здравоохранения. Она включает:

- отбор на основе диагностических программ групп больных и членов их семей, подлежащих диспансеризации;
- организацию форм текущего наблюдения;
- определение объема клинико-лабораторных и функциональных методов обследования;
- определение объема лечебно-оздоровительных мероприятий, способных изменить течение заболевания;
- оказание медико-социальной помощи больным.

Важным звеном диспансеризации является ее преемственность на различных уровнях наблюдения.

Искусственное осеменение спермой донора применяется в семьях с высоким риском патологии с аутосомно-рецессивным наследова-

нием. Для решения этой проблемы в настоящее время в мире созданы Банки спермы.

Прогресс медицинской генетики породил и целый ряд этических проблем.

Этические проблемы медицинской генетики

Проникновение в медицинскую практику новейших биотехнологий привело к выделению из общей медицинской этики и деонтологии специального раздела – биоэтики.

Предпосылкой для зарождения новой жизни служит созревание половых клеток в организмах мужчины и женщины почти до полной готовности к их слиянию. В момент слияния мужская и женская половая клетка привносит в объединенную результирующую клетку один из двух равноценных, взаимно дополняющих и строго индивидуальных комплектов генетического материала, совместное наличие которых обеспечивает начало и дальнейшую жизнь нормального организма.

Добрая половина женских половых клеток, приступивших к развитию, не достигает созревания, а из мужских клеток лишь ничтожная доля фактически участвует в оплодотворении. При этом генетический материал клеток-партнеров не вдруг объединяется в единый набор, а большинство из блуждающих уже слившихся клеток теряется в половых путях женского организма и только одна, спустя примерно две недели, имплантируется в стенку матки, соединяется с материнским организмом плацентой и кровеносной сетью. Именно в этот и более поздние сроки начавшейся беременности производятся операции аборт.

Сказанное позволяет понять противников искусственного прерывания беременности. В то же время рождение больного ребенка может явиться причиной больших трудностей для женщины и ее семьи. Возникает ситуация, в которой сторонники запрета абортов и общество обязаны создать ей, ее семье и больному младенцу щадящие, комфортные условия, принять на себя необходимые затраты, обеспечить строгое сохранение врачебной тайны, чтобы защитить такую семью от возможной дискриминации в быту, при трудоустройстве и т.д.

Есть основание думать, что внедрение генотерапии в практику поможет снять и некоторые нравственные проблемы. Тем более что постоянное совершенствование новых медико-генетических технологий позволяет проводить генодиагностику и генотерапию на самых ранних сроках беременности, а иногда даже на мужских и женских зародышевых клетках в организмах супругов.

В международных документах ВОЗ, ЮНЕСКО, Совета Европы и других признается этически допустимой только генотерапия соматических, *но не зародышевых клеток, поскольку прогноз отдаленных последствий и побочных эффектов последней невозможен.*

Развитие геномных технологий порождает специфические биоэтические проблемы. Манипулирование с генетическим материалом и клетками человека сопряжено с взятием образцов биоматериала у индивидов для диагностики или экстракорпоральных изменений в интересах данного лица, его живущих или будущих потомков, или иных родственников. Кроме того, введение в организм человека генетического материала аутологического или чужеродного происхождения для коррекции работы его генома или иные способы генотерапии затрагивают интересы как непосредственно обследуемых или проходящих лечение лиц, так и их родственников и потомков: их здоровье, семейное положение, страхование, трудоустройство, собственность и др.

Генетические болезни, как правило, семейные, поражающие группу лиц в нескольких поколениях. Соответственно медицинская информация, включая данные о ДНК пробандов и их родственников, должна длительно храниться и использоваться в интересах как ныне живущих членов рода, так и их потомков. В группу риска попадают и здоровые люди, у которых наследственное заболевание проявится в более позднем, иногда пожилом возрасте. В таких ситуациях этическую и социально-юридическую опасность может представлять дискриминация отдельных лиц или групп на основе полученной о них генетической информации (работодатели, страхователи, работники образования, третья сторона и т.д.).

Этические проблемы изучения генома человека и использования геномных технологий в практике содержат ряд общечеловеческих аспектов, требующих тесного сотрудничества с Программой наследственных болезней Всемирной организации здравоохранения, Международными комитетами по биоэтике при Совете Европы и ЮНЕСКО и др. Тем более что эти международные организации уже разработали основные документы по данной проблеме. Очевидно, что правовая и этическая регламентация медицинских приложений генотехнологий в государствах должна строиться с учетом международного опыта.

Среди медицинских приложений геномных технологий особняком стоят методы клонирования, при которых осуществляется перенос хромосомного набора из соматических клеток организма-донора в лишённую собственного ядра яйцеклетку женщины-реципиента и вынашивание той же или, что более вероятно, другой женщиной, так называемого клонального плода. Всем известен такой опыт с молокопитающими, сопровождавшийся очень большим процентом неудач. На-

пример, в эдинбургском эксперименте из 277 испытаний единственно удачной оказалась овца Долли. Попытки перенесения таких методик на человека в настоящее время вызвали большие дебаты, вплоть до запрета клонирования человека в ряде государств. Одним из аргументов служит тот факт, что в случаях клонирования получается не генетическое потомство супружеской пары, а очень близкое телесное подобие только одного из ее членов, как бы запоздалое появление на свет генетического близнеца донора хромосомного материала.

Решение возникающих этических проблем возможно при совместном взаимодействии медиков, генетиков, юристов, социальных работников, представителей церкви, общественных организаций. Однако на данном этапе своего становления генетическая этика уже обязана содействовать реализации древнейшего постулата медицины – не навредить.

Важно также доводить до сознания людей реальное положение дел, чтобы не было страха, возникающего из-за недостатка информации. Обществу надо бояться не достижений науки, а того, как эти достижения используются. Наука не может открыть что-нибудь обратно, будь то атомная энергия или геном человека. Так что жить с новыми возможностями человечеству придется, и ключевые вопросы этики будут все больше выступать на первый план. Но это вопрос уже не к науке, а к обществу.

Литература

1. Бочков Н.П. Молекулярная диагностика и генотерапия наследственных болезней, «Итернет», 2002
2. Бочков Н.П., Захаров А.Ф., Иванов В.И. Медицинская генетика. – М.: Медицина, 1984. – 366 с.
3. Бочков Н.П., Чеботарев А.Н. Наследственность человека и мутагены внешней среды. - М.: Медицина, 1989. - 270 с.
4. Лильин Е.Т., Богомазов Е.А., Гофман-Кадошников П.Б. Генетика для врачей. – М.: Медицина, 1990. – 255 с.
5. Мутовин Г.Р. Основы клинической генетики. – М.: Высшая школа, 1997. – 173 с.
6. Петрова Н.В., Гинтер Е.К. // Генетика, 1997, 33, 1326-1328
7. Culver K.W. Gene Therapy. A Handbook for Physicians. N.-Y., Mary Ann Liebert Inc. 1995, Pub. 5.
8. Davis H.L., Whalen R.G., Demeneix B.A. Hum. Gene Ther., 1993, 4, 151 - 159.
9. Dorin J.R., Parley R., Webb S., et al. Gene Ther., 1996, 9, 797-801
10. Gegory R.J., Cheng S.H., Rich D.P. et al. Nature, 1990, 347, 382-386

11. Johnson L.G, Olsen J.C., Sarkadi B. et al. *Nat. Genet.*, 1992, 2, 21-25
12. Weatherall G.J. *Brit.Med. Bull.*, 1995, 51, 1-11
13. Hyde S.C., Gill D.R., Higgins C.F., et al. *Nature*, 1993, 362, 250-255.
14. Zabner J. Couture L.A., Gregory R.J. et al. *Cell*, 1993, 75, 207-216.
15. Caplen N.J., Alton E., Middleton P.G, et al. *Nature Med.*, 1995, 1, 39-46
16. Porteous D.J., Dorm J.R., McLachlan G., et al. *Gene Ther.*, 1997, 4, 210-218.

Приложение

Перечень источников информации по генетическим синдромам

Руководства по синдромологии

1. Beighton P. *McKusick's Heritable Disorders of Connective Tissue, fifth edition, Mosby, St.Louis, 1993
2. Borgaonkar DS Chromosomal Variation in Man: A Catalog of Chromosomal Variations and Anomalities. Seventh Edition, New York: Wiley-Liss, 1994
3. Buyse ML * Birth Defects Encyclopedia. Birth Defects Information Services, Inc.Cambridge, MA: Blackwell Scientific, 1990.
4. Donnai D, Winter R. Congenital Malformation Syndromes. London: Chapman and Hall, 1995.
5. Goodman RM, Gorlin RJ. *Atlas of the face in genetic disorders. Second Edition, The C.V.Mosby Company, Saint Louis, 1977
6. Gorlin RJ, Cohen MM Jr, Levin S. * Syndromes of the Head and Neck. Third Edition, New York: Oxford University Press, 1990.
7. Gorlin RJ, Toriello HV, and Cohen MM. *Hereditary Hearing Loss and Its Syndromes. New York & Oxford. Oxford University Press. 1995
8. Jones KL. * Smith's Recognizable Pattern of Human Malformation. Fifth Edition. Philadelphia: WB Saunders, 1997.
9. Schinzel A. *Catalog of Unbalanced Chromosome Aberrations in Man. Berlin: de Gruyter, 1984.
10. Shepard TH. Catalog of Teratogenic Agents. Eighth Edition, Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1995.
11. Spranger JW, Langer LO, and Wiedemann HR. Bone Dysplasias: An Atlas of Constitutional Disorders Skeletal Development. Philadelphia: WB Saun-

12. Stevenson RE, Hall JC, and Goodman RM *Human Malformations and Related Anomalities. Vol.II. New York: Oxford University Press, 1993.
13. Taiby R, Lachman RS. *Radiology of Syndromes, Metabolic Disorders, and Skeletal Dysplasias. Fourth Edition. Chicago: Year Book Medical Publisher, 1996.
14. Warkany J. Congenital Malformations: Notes and Comments. Chicago: Year Book Medical Publishers, 1971.
15. Wiedemann HR, Kunze J, and Dibbern H. *An Atlas of Characteristic Syndromes. Kent, UK: Wolfe Publishers, 1992
16. Winter RM, Knowles SAS, Bieber FR, Baraitser M. * The Malformed Fetus and Stillborn. New York: John Wiley & Sons, 1988
17. Winter RM, Baraitser M. * Multiple Congenital Anomalies. A Diagnostic Compendium. Chapman & Hall Medical, London, 1993

*Указанные руководства имеются в библиотеке генетического центра Детской клинической больницы им Филатова Н.Ф. г. Москвы. Возможна высылка сканированных материалов электронной почтой лицам, заинтересованным в диагностике синдромов и научной работе. Материалы высылаются только для врачей и научных сотрудников (бесплатно) по предварительной согласованности в тематике.

Руководства по врачебному ведению и лечению синдромов

1. Schulman JD, Simpson JL. Genetic Diseases in Pregnancy. Maternal Effects and Fetal Outcome. Academic Press: New York, 1981. Есть русский перевод: Наследственные болезни при беременности. М., "Медицина", 1985.
2. Goldberg MJ. * The dysmorphic Child. An orthopedic perspective. New York & Raven Press, 1987.
3. Baum VC, O'Flaherty JE. Anesthesia for Genetic, Metabolic and Dysmorphic Syndromes of Childhood. Philadelphia, Lippincott & Wilkins, 1999.
4. Cassidy SB, Allanson J. Management of Genetic Syndromes. Wiley & Sons, 2000.

5. Policy Statements - American College of Medical Genetics
6. Policy Papers and Reports - American Society of Human Genetics
7. Health Supervision for Children
8. GeneClinics - Clinical Genetic Information Resource

Диагностические и информационные системы по синдромологии

1. Borgaonkar's Catalog of Chromosomal Variants and Anomalies
2. BDIS (Birth Defects Information Services)
3. LDDDB (London Dysmorphology Database)
4. POSSUM (Pictures of Standart Syndromes and Undiagnosed Malformations)
5. SynDiag - Syndromal Diagnosis Computer Program
6. SYNDROC on the WEB by Daniel F. Schorderet
7. OMIM (On-Line Mendelian Inheritance in Man)
8. Schinzel's Human Cytogenetic Database
9. Multiple Congenital Anomalies/Mental Retardation Syndromes (Jablonski)
10. TERIS (Teratogen Information System)
11. REPRODOX - (Online Reproductive Toxicology Resource)
12. National Organization for Rare Disorders (NORD)
13. Genetic Conditions - University of Kansas Medical Center
14. Specific Diagnoses Card Catalog - Family Village
15. PEDINFO-Congenital Syndromes, Malformations, and Inborn Errors of Metabolism
16. The CaF Directory - Index of Specific Conditions and Rare Disorders

Терминологический словарь

Агнатия – отсутствие челюсти (челюстей).

Адентия – отсутствие зуба (зубов).

Акроцефалия – "башенный череп".

Акростеолиз – лизис костных тканей дистальных отделов, преимущественно пальцев.

Аллопеция – отсутствие (выпадение) волос.

Ангиоматоз – избыточное расширение кровеносных сосудов.

Аплазия – отсутствие частей тела, органов, тканей.

Арахнодактилия – удлинение и утончение пальцев.

Анонихия – отсутствие ногтевых фаланг.

Анэнцефалия – отсутствие черепа.

Анофтальм – отсутствие глаз.

Аниридия – отсутствие радужной оболочки.

Артрогрипоз – множественные контрактуры суставов из-за недоразвития мышц.

Алалия – отсутствие активной речи или ее восприятия у детей при нормальном слухе.

Блефарохалазис – атрофия кожи верхних век, при которой она собирается в складки и свисает над краем века в виде мешка.

Брахидактилия – укорочение пальцев рук, ног.

Блефарофимоз – срастание краев век у наружного угла глаза.

Буфтальм – врожденная глаукома, "бычий глаз".

Витилиго – дисхромия кожи.

Гидрамнион – многоводие.

Гипертрихоз – избыточное развитие волосяного покрова.

Гипертелоризм – увеличенное расстояние между органами, чаще глазами.

Гипогеузия – снижение вкуса.

Гипоспадия – отсутствие дистальной части мужского мочеиспускательного канала с дислокацией его наружного отверстия в необычное место.

Гирсутизм – избыточное оволосение у женщин.

Иридодонез – дрожание радужки при вывихе хрусталика.

Камптодактилия – сгибательная контрактура у пальца кисти.

Кератоконус – конусовидное выбухание роговицы.

Клинодактилия – аномалия развития пальцев, при которой они расположены косо или искривлены.

Колобома – дефект ткани глаза (провал века, сетчатки, радужки, диска зрительного нерва).

Краниостеноз – деформация черепа из-за преждевременного заращения швов.

Крипторхизм – отсутствие в мошонке одного или обоих яичек.

Криптофтальм – врожденное недоразвитие глазного яблока, век или глазной щели.

Лейкома – помутнение роговицы, бельмо.

Лентиго – пигментный невус в виде пятен от желто-коричневой до почти черной окраски, диаметром 1-3 мм.

Макродактилия – удлинение пальцев.

Макростомия – чрезмерно широкая ротовая щель.

Мальформация – порок развития.

Микрогения – малые размеры нижней челюсти.

Монилетрокс – наследственная дистрофия волос.

Олигодактилия – неполное количество пальцев.

Омфалоцелем – эмбриональная грыжа с выхождением внутренних органов через пупок.

Прогения – выступание нижней челюсти вперед вследствие ее чрезмерного развития.

Прогнатия – то же для верхней челюсти.

Птериgium-синдром – наличие на шее кожных складок, идущих от сосцевидного отростка.

Ретрогения – сдвиг нижней челюсти назад при ее нормальных размерах.

Синдактилия – сращение пальцев.

Сиреномелия – сращение ног.

Стопа вальгусная – сочетание отведения и пронации стопы.

Страбизм – косоглазие.

Телеконт – увеличение расстояния между внутренними углами глаз.

Триноцефалия – форма черепа с широкой затылочной и узкой лобной частями.

Фильтр – расстояние между носом и верхней губой.

Циклопия – наличие одного глаза, расположенного по средней линии.

Эктродактилия – отсутствие одного или нескольких пальцев.

Эктропион – выворот края века и губы.

Эпикантус – вертикальная складка, прикрывающая медиальный угол глаза.

Учебное издание

Пашков Александр Александрович

ЛЕКЦИИ ПО МЕДИЦИНСКОЙ ГЕНЕТИКЕ

Учебное пособие

Редактор Ю.Н. Деркач

Технический редактор И.А. Борисов

Компьютерная верстка А.А. Пашков

Корректоры В.А. Лученок, О.В. Ширко, А.М. Дятлова

Подписано в печать 17.03.2003. Формат 60x84 1/16. Бумага типографская №2.
Гарнитура ТАЙМС. Усл. печ. л. *9,36* Тираж *500* экз. Заказ № *1591*
Налоговая льгота – Общегосударственный классификатор
Республики Беларусь ОКРБ 007-98, ч. 1; 22.11.20.600.

Витебский государственный медицинский университет
Республика Беларусь, 210602 Витебск, Фрунзе, 27
Лицензия ЛВ № 91 от 22.12.97
210602 Витебск, Фрунзе, 27

Отпечатано на ризографе в Витебском государственном
медицинском университете
Лицензия ЛП № 326 от 05.01.99.
210602 Витебск, Фрунзе. 27
Тел. (8-0212) 261966
Переплет изготовлен в РИПЦ ВГМУ

