**Наследственность и патология.**

1. Наследственные болезни и их классификация исходя из генетической сущности и преимущественно поражаемой системы органов.

Генетическая классификация наследственных болезней разнопланова. С наследственными болезнями имеют дело врачи всех специальностей, т. е. наследственная патология может быть классифицирована и в соответствии и с медицинскими специальностями. Поэтому в руководствах по клинической генетике их классификация проводится по клиническому принципу: по преимущественно поражаемой системе органов. Но надо отметить большую условность системно-органной классификации потому, что даже моногенно детерминируемые болезни вследствие плейотропного действия гена и вторичных патогенетических звеньев, затрагивающих разные органы и системы, являются многосистемными. По этой причине более правильной является классификация по первичному биохимическому дефекту, обнаруживаемому при наследственных болезнях. Такая классификация как бы объединяет оба начала – генетическое и физиологическое (клиническое).

Всю наследственную патологию можно разделить на пять групп:

1. Генные болезни – это заболевания, вызываемые генными мутациями, Они передаются из поколения в поколение и наследуются по законам Менделя.
2. Хромосомные болезни – это заболевания, возникающие в результате хромосомных и геномных мутаций.
3. Болезни с наследственной предрасположенностью (мультифакториальные болезни) – это заболевания, возникающие в результате соответствующей генетической конституции и наличия определённых факторов внешней среды. При воздействии средовых факторов реализуется наследственная предрасположенность.
4. Группа генетических болезней, возникающих в результате мутаций в соматических клетках (генетические соматические болезни). Выделена недавно. К ней относятся некоторые опухоли, отдельные пороки развития, аутоиммунные заболевания.
5. Болезни генетической несовместимости матери и плода. Развиваются в результате иммунологической реакции организма матери на антиген плода.

**Особенности клинических проявлений наследственной патологии**, которые необходимо иметь в виду при сборе анамнеза, осмотре, лечении пациента с подозрением на наследственную патологию, следующие:

1. Ранняя манифестация. Врождённый характер. Около 25% наследственных заболеваний проявляются непосредственно после рождения ребёнка; около 70% - к трём годам жизни; 90% - к концу пубертатного периода.
2. Хроническое прогредиентное ( с постоянным ухудшением общего состояния и с нарастанием негативных симптомов у пациента). Что объясняется постоянным функционированием мутантного гена.
3. Относительная резистентность к терапии.
4. Множественность поражения. При многих наследственных заболеваниях в патологический процесс вовлекается более одной системы органов. Например, у больных с синдромом Дауна выявляются поражения сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, опорно-двигательного аппарата, нервной, дыхательной и иммунной систем.
5. Семейный характер заболевания. Сходные случаи заболевания в семье. В то же время наличие заболевания только у одного из членов родословной не исключает наследственного характера болезни, поскольку заболевание может быть результатом новой доминантной мутации у одного из родителей или гетерозиготности обоих родителей по рецессивному заболеванию.
6. Клинический полиморфизм. Этим понятием охватывается многоплановость клинических и лабораторных проявлений любого заболевания. Например, у части больных с синдромом Марфана (врождённая генерализованная патология соединительной ткани; больные СМ отличаются высоким ростом, астеническим телосложением, количество подкожной жировой клетчатки у них снижено, конечности удлинены, размах рук превышает длину тела, арахнодактилия, «симптом большого пальца» и т. д.) со стороны сердечно-сосудистой системы у одних больных можно диагностировать пролапс митрального клапана, у других – аневризму аорты. Со стороны органов зрения может отмечаться подвывих хрусталика, наблюдаться миопия слабой степени и т. д.
7. Хромосомные болезни и их обусловленность. Количественные и с труктурные аномалии хромосом.

Хромосомные болезни – это большая группа врождённых наследственных заболеваний, которые клинически характеризуются множественными пороками развития, а в качестве этиологической основы имеют численные или структурные аномалии хромосом. Их можно разделить на три группы:

* + полные формы с изменением числа хромосом;
  + полные формы с изменением структуры хромосом;
  + мозаичные формы с хромосомными или геномными мутациями.

Геномные мутации (изменение числа хромосом) обусловлены нерасхождением хромосом при мейозе (дисомия или нуллисомия по какой либо хромосоме гамет, вместо моносомного состояния по всем хромосомам). Нерасхождение хромосом в зиготе или на ранних тадиях дробления её приводит к развитию **организма с клетками разной хромосомной конституции – мозаичная форма.** Хромосомное нарушение может произойти повторно, в таком случае организм будет построен из трёх и даже более клеточных групп, различающихся составом хромосом. А также геномные мутации вызваны утратой отдельной хромосомы вследствие «анафазного отставания» и полиплоидизации, причина которого либо двойное оплодотворение, либо диплоидная гамета одного из мейотических делений.

Хромосомные мутации обусловлены изменением структуры отдельных хромосом (транслокация, делеция, дупликация, инверсия).

Хромосомные аномалии имеют широкий спектр клинических проявлений. Они могут быть причиной врождённых пороков развития, повторных самопроизвольных абортов, случаев мёртворождения, неонатальной смертности и бесплодия.

**Количественные аномалии хромосом**, вызванные изменением числа хромосом (при сохранении их структуры), это моносомия – уменьшение числа хромосом от диплоидного, и полисомия – увеличение их в каждой паре (например, трисомия).

**Структурные перестройки хромосом** вызывают нарушения развития организма вследствие или недостатка части материала по данной хромосоме, или его избытка – частичная моносомия или частичная трисомия.

3. Количественные и структурные аномалии аутосом.

(Гетероплоидия по аутосомам)

У человека описаны триплоидные и тетраплоидные организмы, частота их возникновения низкая. Полные трисомии описаны по 8, 9, 13, 14, 18, 21, 22 и Х хромосомам. Моносомии редки – в основном они касаются 21 и 22 пары аутосом.

**\* Болезнь Дауна –** трисомия по хромосоме 21. Описан в 1866 г. английским педиатром Л. Дауном. В 1959 г. французским генетиком и врачом Дж. Леженом доказана хромосомная природа заболевания.

***Клиника:*** Округлой формы голова с уплощённым затылком, лоб скошенный и узкий, лицо плоское, типичен эпикант, короткий нос с широкой плоской переносицей, монголоидный разрез глаз, постоянно открытый рот, толстые губы, большой складчатый язык (высунут) и выступающая нижняя челюсть, косноязычие. Ушные раковины уменьшены и деформированы. Рост низкий, короткая шея, килевидная или воронкообразная деформация грудины, мышечная гипотония и т.д. Примерно в 50% случаев у детей отмечаются пороки сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта. Иногда пороки развития почек и мочевых путей, нарушение слуха. Для всех больных с этим синдромом характерна умственная отсталость: 75% случаев дебильность, 20% - имбицильность, 5% - идиотия.

***Цитогенетические варианты:*** Простой трисомный – 90% случаев. Транслокационный – 4%. Мозаицизм – 1%.

Клиника трисомии и транслокации неразличима. При мозаичном варианте выраженность зависит от соотношения клеток с нормальным кариотипом и патологическим. Наблюдается стертый фенотип, т. е. клинические проявления синдрома стёрты. Поражение психики проявляется мало, или ребёнок может иметь нормальный интеллект. Но физические признаки этого заболевания остаются.

***Диагностика:*** Основывается на характерных сочетаниях морфологических и функциональных особенностей, т. е. на основании клинической картины. Окончательный диагноз ставится по хромосомному анализу.

***Профилактика:*** Существует прямая связь с возрастом матери. Дети с СД чаще рождаются у матерей старше 35 лет. (В 40-44 года риск в 16 раз выше, чем у матерей 20-24 лет). Причины такой зависимости на сегодня до конца не ясны, возможно старение клеток, нерасхождение хромосом, 80% всех случаев обусловлены аномальными яйцеклетками, 20%- аномальными сперматозоидами.(Низкая частота половых сношений между партнёрами вызывает «старение спермы» у мужчин. Браки, в которых женщины старше мужчин).

**\* Синдром Эдвардса –** Трисомия 18. Описан в 1960 г. Д. Эдвардсом. Девочки поражаются примерно в три раза чаще – причины пока не ясны.

***Клиника:*** Дети рождаются с низкой массой тела, в среднем 2 180 г (норма 3 409). Череп долихоцефалической формы, нижняя челюсть и отверстие рта маленькие, глазные щели узкие и короткие, ушные раковины маленькие, низкорасположенные, наружный слуховой проход сужен, иногда отсутствует. Грудина - короткая, грудная клетка – широкая. Возможны спинномозговые грыжи и расщелены губы. Из пороков внутренних органов – пороки сердца и крупных сосудов, множественные дефекты головного мозга (изменения клеток коры б. полушарий, атрофия клеток мозжечка), пороки желудочно-кишечного тракта, мочевой системы. Отклонения в дерматоглифическом рисунке. Большинство детей умирают на первом году жизни. Выжившие дети имеют глубокую идиотию.

***Цитогенетические варианты:*** Практически во всех случаях трисомия, транслокационные формы и мозаицизм очень редки.

***Диагностика:*** Так же как при СД.

***Профилактика:*** -----.

**\* Синдром Патау –** Трисомия 13. Была расшифрована в 1960 г. американским генетиком К. Патау.

***Клиника:*** Масса тела при рождении 2 500 г .Характерные фенотипические признаки позволяют практически сразу заподозрить это заболевание. Аномалии черепа и лица – микроцефалия, скошенный лоб, узкие глазные щели, гипотелоризм, запавшее переносье, низкорасположенные и деформированные ушные раковины. Расщелены губы и нёба, полидактилия, аномалии глазного яблока, глухота. Врождённые пороки сердца, пищеварительного тракта, почек. В 50% случаев поражаются половые органы: у девочек наблюдается удвоение матки и влагалища, у мальчиков – гипоплазия полового члена и крипторхизм. Умирают на первом году жизни, выжившие единицы с СП имеют тяжёлую умственную отсталость (глубокая идиотия).

***Цитогенетические варианты:*** Простая полная трисомия – 80% случаев, остальные случаи – транслокация длинного плеча. Случаи мозаицизма очень редки.

***Диагностика:*** Так же как при СД.

***Профилактика:*** СП – следствие нерасхождения пары хромосом в мейозе у одного из родителей (гл. образом у матери старшего возраста - более 25лет).

**\* Синдром «Кошачьего крика» –** синдром частичной моносомии. Делеция от1/3 до ½ длины короткого плеча одной из хромосом 5-ой пары. Описан Дж. Леженом в 1963 г .

***Клиника:*** Наиболее характерным симптомом этого синдрома является специфический плач, похожий на кошачий крик. Это связано с изменением гортани – сужением, мягкостью хрящей, отёчностью или необычной складчатостью слизистой, уменьшением надгортанника. Микроцефалия, низкорасположенные и деформированные ушные раковины, лунообразное лицо, гипертелоризм, эпикант, антимонголоидный разрез глаз, страбизм и мышечная гипотония. Отставание в физическом и умственном развитии.

Такие диагностические признаки, как «кошачий крик», лунообразное лицо и гипотония мышц с возрастом исчезают полностью. А микроцефалия, наоборот, становится более выраженной, прогрессирует и умственная отсталость.

Врождённые пороки развития внутренних органов встречаются редко. Продолжительность жизни у больных выше.

***Цитогенетические варианты:*** Показано, что лишь небольшой участок короткого плеча хромосомы 5 ответственен за развитие полного клинического синдрома. Изредка отмечается мозаицизм по делеции или образование кольцевой хромосомы 5.

***Диагностика:*** По фенотипу, хромосомный анализ.

***Профилактика:*** ------.

4. Клинические синдромы при аномалиях половых хромосом.

Это большая группа хромосомных болезней, представленная различными комбинациями дополнительных Х- или Y-хромосом, а в случаях мозаицизма – комбинациями различных клонов.

**\* Синдром Шерешевского-Тернера –** моносомия по Х-хромосоме. Описан в 1925 г. русским учёным профессором Н. А. Шерешевским

а в 1938 г. также клинически, но более полно этот синдром был описан Ц. Тернером. Этиология заболевания была раскрыта Ч. Фордом в 1959 г.

***Клиника:*** Признаки новорождённых – короткая с кожными складками шея (шейный птеригиум) и лимфатический отёк кистей и стоп. При отсутствии этих симптомов диагноз в раннем возрасте затруднителен. В дальнейшем наблюдается низкий рост, широкая «щитовидная» грудная клетка, гипертелоризм сосков, низкий рост волос на шее, уменьшенный подбородок, лицо «сфинкса». Антимонголоидный разрез глаз, птоз, эпикант, низкорасположенные ушные раковины.

В пубертатном периоде наблюдается отсутствие формирования вторичных половых признаков (нет молочных желез, соски недоразвиты, отсутствует оволосение на лобке и в подмышечных впадинах), первичная аменорея.

Гонады больных представлены соединительно-тканными тяжами, деторождение невозможно.

Из внутренних органов часто поражается сердце и почки. В 50% случаев больные умственно отсталы, пассивны, астеничны, склонны к психозам. Если интеллект сохранён, для них, однако, характерен своеобразный житейский практицизм, подчиняемость, узость интересов. Малая продуктивность мышления.

При мозаичной форме стёртая клиническая картина, иногда нормально развитые вторичные половые признаки, имеют место менструации, возможно деторождение.

***Цитогенетические варианты:*** Наиболее часто при цитогенетических исследованиях обнаруживается кариотип 45, ХО. А также возможны делеции короткого или длинного плеча Х-хромосомы, изохромосомы, кольцевые хромосомы. Различные варианты мозаицизма.

***Диагностика:*** Основана на клинической картине и на исследовании полового хроматина. Окончательно диагноз ставится по результатам цитогенетического анализа. В пубертатном периоде низкорослость заставляет родителей обратиться к врачу.

***Профилактика:*** Рождение девочек с этим синдромом не связано с возрастом родителей и беременность протекает обычно без осложнений. Некоторые исследователи считают, что моносомия Х зависит исключительно от отца – нарушение сперматогенеза.

**\* Синдром Клайнфельтера –** полисомия по Х хромосоме у мужчин. Впервые описан в 1942 г. Г.Ф.Клайнфельтером, а в 1959 г. П.Джекобс и Дж. Стронг подтвердили хромосомную этиологию данного заболевания.

***Клиника:*** В период новорождённости заподозрить этот диагноз невозможно. Клинические проявления манифестируют в пубертатном периоде. Высокий рост, евнухоидное телосложение, гинекомастия. Наружные половые органы сформированы по мужскому типу, размеры полового члена нормальные, яички резко уменьшены в размерах (не более 1,5 см), бесплодие. Скудость или отсутствие оволосения на лице, в подмышечных впадинах, на груди. На лобке оволосение располагается по женскому типу. Часто уплощённый затылок, гипертелоризм, эпикант, выступающие надброаные дуги, высокое нёбо, аномальный рост зубов, клинодактилия мизинцев.

Появляется или усиливается умственная отсталость. Неустойчивость внимания, повышенная утомляемость и отвлекаемость, внушаемость, снижение инициативности, неспособность к длительному волевому действию, незрелость суждений.

Повышенное выделение женских половых гормонов, склонность к ожирению. Нередко возникают параноидные, депрессивные психозы. Иногда наблюдается антисоциальное поведение и алкоголизм.

***Цитогенетические варианты:*** Разнообразны и могут сочетаться, т. е. существует полная и мозаичная форма 47, ХХY. Варианты синдрома с большим числом Х хромосом редки. Дальнейшее увеличение числа Х хромосом ведёт к более выраженному спектру симптомов.

***Диагностика:*** Основана на клинической картине и на исследовании полового хроматина. Окончательно диагноз ставится по результатам цитогенетического анализа.

***Лечение:*** проводится тестостероном, метилтестостероном, направлено на коррекцию вторичных половых признаков. Бесплодие остаётся.

**\* Синдром трисомии Х –** полисомия по Х-хромосомам. Впервые описана в 1959 г. А. Джекобсом.

***Клиника:*** Физический и умственный статус в норме. У некоторых женщин отмечаются нарушения со стороны репродуктивной функции(бесплодие, преждевременный климакс). При тетрасомиях встречается высокий рост, телосложение по мужскому типу, эпикант, гипертелоризм, аномальный рост зубов и т. д.

Соматические аномалии обнаруживаются при тщательном обследовании у большинства больных, они выражены слабо, касаются отдельных органов и не служат поводом для обращения их носительниц к врачу.

Среди женщин с полисомией Х увеличена частота психических заболеваний (шизофрения, маниакально-депрессивный психоз, эпилепсия).

***Цитогенетические варианты***: 47, ХХХ, 48, ХХХХ.

***Лечение:*** симптоматическое, коррекция эндокринного дисбаланса, устранение нарушений функций яичников.

## **\*Синдром дисомии по Y-хромосоме –** 47, XYY, впервые описан в 1961 г. А.А. Сандбергом.

У большинства больных ускорение роста в детском возрасте. Средний рост мужчин – 186 см. По физическому и умственному развитию нормальны. Заметных отклонений в половой и эндокринной сферах нет, плодовиты. Иногда особенности поведения – склонность к агрессивным и криминальным поступкам. У 30-40% пациентов имеются и определённые симптомы: грубые черты лица, выступающие надбровные дуги и переносье, увеличенная нижняя челюсть, высокое нёбо, аномальный рост зубов, дефекты зубной эмали, большие ушные раковины. Иногда отмечаются различные нарушения половой сферы, бесплодие, умственная отсталость.

**5. Генные мутации и их фенотипические проявления у человека.**

Генные мутации – изменение части или целого гена, приводящее к изменению детерминированного геном признака. Генные болезни – это разнообразная по клинической картине группа заболеваний. Особенности наследования генных заболеваний определяются законами Менделя.

На молекулярном уровне механизм действия генов следующий. Ферментные системы контролируются соответствующими комплексами генов и изменение (мутация) гена влечёт за собой цепь процессов: изменяется (выпадает) фермент, выпадает соответствующая ступень метаболизма, изменение (нарушение) развития отдельных признаков организма. Т. е. развитие наследственных признаков происходит по схеме:

Ген фермент биохимическая признак.

реакция

При генных болезнях цитологическая картина клеток больного остаётся нормальной. Фенотипические проявления их у человека не всегда возможны. Они проявляются в виде предрасположения к какому-либо заболеванию (как изменение нормы реакции организма на действие факторов внешней среды – например, у лиц с наследственным предрасположением к диабету изменена норма реакции на крахмал и сахар).Они также могут проявляться как генетическая индивидуальность в многообразных вариациях строения органов, физиологических функций, биохимических реакций.

Принято различать моногенные (монофвкториальные) болезни, при котрых генетический дефект связан с мутацией в единичном локусе хромосомы, и полигенные (мультифакториальные) болезни, обусловленные совокупным действием мутаций в нескольких локусах хромосом. В последнем случае генетический дефект обычно вызывает предрасположение и болезнь является следствием сложного взаимодействия генетических и средовых факторов.

Типы наследования генных болезней:

-аутосомно-доминантные;

-аутосомно-рецессивные;

-Х-сцепленные доминантные;

-Х-сцепленные рецессивные

Y-сцепленные (голандрические)

Диагностика наледственных заболеваний в каждом конкретном случае начинается с клинического анализа, далее следует генеалогический, затем устанавливается тип наследоания как заключительный этап клинико-генетического обследования больного и его семьи.

6. Энзимопатии – болезни нарушения обмена веществ.

Энзимопатии – ферментопатии. Диагноз подтверждается и дифференцируется генетическими и биохимическими методами. Генетический – анализ родословных. Биохимический – исследование биологических жидкостей и тканей на изменение содержания метаболитов.

Делятся в зависимости от преимущественного поражения того или иного вида обмена (патогенетический принцип):

1. наследственные нарушения аминокислотного обмена;
2. нарушения обмена углеводов;
3. нарушение липидного обмена;
4. нарушение стероидного обмена.

**Фенилкетонурия** (ФКУ) – одна из самых частых форм наследственных дефектов аминокислот. Ген картирован на 12-й хромосоме. В организме увеличена концентрация фенилаланина из-за отсутствия фермента, контролирующего превращение фенилаланина в тирозин. Часть его выводится с мочой, остальное превращается в фенилпировиноградную, фенилуксусную, фенилмолочные кислоты, концентрация которых ведёт к нарушению формирования миелиновой оболочки вокруг аксоноа в ЦНС.

Ребёнок рождается без симптомо заболевания. С началом кормления в организм поступает фенилаланин с молоком и возникают первые симптомы заболевания. В первые месяцы жизни ребёнок беспокойный или наоборот вялый, сонливый. Отмечается гипопигментация кожи, волос, радужной оболочки (снижение тирозина). От ребёнка исходит «мышинный запах». У части детей отмечается микроцефалия. Кполугодию – задержка психомоторного развития, экзематозные изменения на коже и судорожные приступы. После 3-х лет наступает умственная отсталость, нарушения поведения, судорожный синдром.

Обнаружить ФКУ у ребёнку первых дней жизни можно с помощью микробиологического теста Гатри. Ранняя диагностика и диетотерапия с первого месяца жизни предотвращает развитие умственной отсталости. Недостаток белка в пище компенсируется назначением белковых гидролизатов.

**Галактоземия** – нарушение обмена углеводов. Дефицит галактозо-1-фосфатуридилтрасферазы. Нарушение деятельности печени, накопление в тканях (в том числе и в крови) галактозы. Без лечения развивается цирроз печени; в патологический процесс вовлекаются и другие жизненно важные органы.Болезнь приводит к слабоумию и ранней смерти. В начале жизни, как только новорождённый начинает получать молоко, наблюдается желтуха, рвота, диспепсические расстройства, падение массы тела. При ранней диагностике детей до трёхлетнего возраста переводят на безмолочное вскармливание, т. е. исключают продукты, содержащие галактозу. Такие дети развиваются нормально и отклонений в психике у них не наблюдаются.

**Мукополисахаридозы, болезнь Тея-Сакса** и другие генные болезни – см. стр 160 – 165 пособие И. П. Карузиной.

**Адреногенитальный синдром (АГС) –** врождённая гиперплазия коры надпочечников, наследственные дефекты биосинтеза гормонов.

Известны два классических клинических варианта этого заболевания – сольтеряющая форма и простая вирильная форма.

Сольтеряющая форма обусловлена полным дефицитом фермента 21-гидроксилазы и проявляется нарушением солевого обмена, в клинике с момента рождения обильное срыгивание, рвота, сонливость, нарушение периферического кровообращения, потеря массы тела.Биохимическое исследование выявляет гиперкалиемию, гипонатриемию, ацидоз.

Простая вирильная форма характеризуется прогрессирующей вирилизацией, ускоренным соматическим развитием в первые годы жизни, повышенной экскрецией коры надпочечников. Диагноз у новорождённых можно заподозрить только у девочек в связи с неправильным строением наружных половых органов: от незначительной гиперплазии клитора до правильного сформированного пениса, с открытием мочеиспускательного канала на головке, с наличием мошонки, но отсутствием в ней тестикул. Внутренние половые органы сформированы правильно и соответствуют биологическому полу (кариотип 46,ХХ), т. е. матка и яичники.

У мальчиков этот диагноз можно предположить лишь в трёх-шестилетнем возрасте, когда начинается преждевременное половое созревание – гиперпигментируется мошонка, появляется половое оволосение, грубеет голос. На первом десятилетии жизни такие дети значительно обгоняют своих сверстников в росте, затем темпы роста снижаются. Рост взрослых, без соответствующего лечения, 140 см.

7. Понятие о мультифакториальных заболеваниях.

Полигенные болезни с наследственным предрасположением обусловлены множественными генами, каждый из которых является скорее нормальным, чем патологическим. Своё патологическое проявление они осуществляют во взаимодействии с комплексом факторов внешней среды. Причём роль генетических и средовых факторов различна не только для данной болезни, но и для каждого индивидуального случая заболевания. Они характеризуются непрерывным рядом значений при переходе от здоровых людей к больным, и в группе больных формируют ряд переходов от субклинических форм к формам с ярко выраженными клиническими симптомами. В этой особенности мультифакториальных болезней заключается сложность генетического анализа, ограниченные возможности клинико-генеалогических методов. Необходимо применение математико-биологического моделирования для выяснения роли конкретных генов и средовых факторов в этиологии и патогенезе болезней. Это трудная задача, поэтому в их лечение и профилактику генетика ещё не внесла заметного вклада.