

**САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ  
ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ**

**Кафедра медицинской генетики**

**Клиническая генетика**

В. Г. Вахарловский, В. Н. Горбунова

(методическое пособие для студентов медицинских вузов)

**Содержание**

1. Введение
2. Классификация наследственных болезней
3. Генеалогический метод исследования
4. Хромосомные болезни
  - Синдром Дауна
  - Синдром Эдвардса
  - Синдром Клейнфельтера
  - Синдром Шерешевского-Тернера
5. Типы наследования моногенных заболеваний
  - 5.1. Аутосомно-рецессивный тип наследования
    - Фенилкетонурия
    - Галактоземия
    - Адреногенитальный синдром
    - Муковисцидоз
    - Гепатолентикулярная дегенерация
  - 5.2. Аутосомно-доминантный тип наследования
    - Болезнь Марфана
  - 5.3. Сцепленный с X-хромосомой тип наследования
    - Витамин Д-резистентный рахит
    - Гемофилия А и В
    - Миодистрофия Дюшенна/Беккера

- 5.4. Сцепленный с У-хромосомой тип наследования
  - 6. Нетрадиционные типы наследования
    - 6.1. Митохондриальный или цитоплазматический тип наследования
      - Атрофия зрительного нерва Лебера
      - Митохондриальные энцефаломиопатии
    - 6.2. Однородительские дисомии и геномный импринтинг
      - Синдром Прадера-Вилли
      - Синдром Ангельмана
    - 6.3. Болезни экспансии или динамические мутации
      - Синдром Мартина-Белл
      - Хорея Гентингтона
  - 7. Пренатальная диагностика наследственных заболеваний
    - Ультразвуковое исследование
    - Инвазивные процедуры, обеспечивающие получение плодного материала
      - Риск внутриутробных инфекций
      - Резус-фактор
      - Дефекты зародка нервной трубки
      - Пренатальная диагностика хромосомных сдвигов
      - Пренатальная диагностика моногенных болезней
      - Роль медико-генетического консультирования
  - .8. Показания для направления на консультацию к врачу-генетику
  - 9. Заключение
- Рекомендуемая литература

## **1. Введение**

По данным Всемирной организации здравоохранения 2,5-3% новорожденных имеют различные пороки развития. В 1,5-2% случаев эти пороки возникают в период внутриутробного развития будущего ребенка из-за влияния неблагоприятных факторов внешней среды. Нередко этими факторами являются внутриутробные инфекции. В остальных случаях заболевание имеет генетическую природу. Известный белорусский генетик академик Г. И. Лазюк объединяет различные по происхождению пороки – наследственные (эндогенные) и приобретенные (экзогенные), единым термином - врожденные пороки развития (ВПР). При этом допускает, что врожденными обычно называют пороки, возникшие в периоде внутриутробного развития плода под влиянием инфекций, тератогенных или других вредных внешних воздействий. На долю подобной патологии приходится более половины ВПР. В остальных случаях причиной развития ВПР являются структурные нарушения генетического материала в половых клетках родителей. В результате манифестации ВПР в течение 1-й декады жизни, а также более позднего выявления, частота этой патологии возрастает до 5 - 7%. Деление заболеваний у ребенка на наследственную и врожденную крайне важно как для прогноза течения заболевания и выработки тактики ведения больного, так и для медико-генетического консультирования семьи в отношении здоровья будущих братьев-сестер (сибсов) и собственного потомства больного.

## **2. Классификация наследственных болезней**

Наследственные болезни разделяют на две группы: хромосомные и генные, то есть связанные с «поломками» на уровне хромосом или индивидуальных генов. Генные заболевания, в свою очередь, разделяют на моногенные и мультифакториальные. Происхождение первых зависит от наличия мутаций в определенном гене. Мутации могут нарушать структуру, повышать или снижать количественное содержание кодируемого геном белка. Во многих случаях у больных не обнаруживается ни активности

мутантного белка, ни его иммунологических форм. В результате нарушаются соответствующие обменные процессы что, в свою очередь, может приводить к аномальному развитию или функционированию различных органов и систем больного. Среди 5000 моногенных заболеваний наиболее распространенными являются фенилкетонурия, муковисцидоз, адрено-генитальный синдром, галактоземия, миодистрофия Дюшенна/Беккера, гемофилия А и В, которые необходимо знать любому грамотному педиатру..

Мультифакториальные заболевания обусловлены комбинированным действием неблагоприятных факторов окружающей среды и генетических факторов риска, формирующих наследственную предрасположенность к заболеванию. К этой группе заболеваний относится подавляющее большинство хронических болезней человека с поражением сердечно-сосудистой, дыхательной, эндокринной и других систем. К этой группе заболеваний можно отнести и ряд инфекционных болезней, чувствительность к которым во многих случаях также генетически детерминирована. В настоящее время в качестве генетических факторов риска рассматривают широко распространенные среди населения полиморфные аллели, обладающие относительно небольшим повреждающим эффектом на функцию гена. Те гены, полиморфные аллели которых участвуют в формировании наследственной предрасположенности к определенной патологии, иногда называют генами предрасположенности или генами-кандидатами. Для разных мультифакториальных заболеваний набор генов-кандидатов разный и их число может достигать нескольких десятков или даже сотен. Поиск таких генов осуществляется с учетом знаний об основах этиологии и патогенеза заболевания. Какие метаболические циклы дефектны при тех или иных заболеваниях? Какие белки оперируют в этих патологических метаболических циклах и как устроены гены, кодирующие эти белки? Имеются ли там полиморфные аллели, ухудшающие работу всей метаболической системы в целом, и не являются ли они генетическими факторами риска развития определенной патологии? Для ответа на этот

последний вопрос проводят сравнение частот полиморфных аллелей в выборках больных и здоровых людей. Считается, что полиморфный аллель участвует в формировании наследственной предрасположенности к заболеванию в том случае, если его частота у больных достоверно превышает контрольный уровень. Например: существует повышенная вероятность возникновения у пациента инфаркта миокарда или развития атеросклероза при наличии полиморфных аллелей в генах, ответственных за оптимальную работу сердечно-сосудистой системы. Это могут быть гены, участвующие в контроле липидного метаболизма, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы или системы свертывания крови и фибринолиза. С развитием медицинской генетики ученые открывают все большее число генов-кандидатов, от аллельного состояния которых зависят происхождение и тяжесть течения заболевания у конкретного пациента.

### 3. Генеалогический метод исследования

Существуют различные методы изучения наследственных болезней: генеалогический, близнецовый, цитогенетический, молекулярный, биохимический, популяционный и т. д. Генеалогический анализ является самым распространенным, наиболее простым и одновременно высокоинформативным методом, доступным каждому, кто интересуется своей родословной и историей своей семьи. Он не требует никаких материальных затрат и аппаратуры. Остальные методы являются уделом специалистов.

Убеждены, что со временем в каждой педиатрической истории болезни будет представлена родословная пациента, как обязательная часть анамнеза жизни. О необходимости этого еще в 60-е годы прошлого столетия писали наши учителя, профессора Ленинградского педиатрического медицинского института (ныне СПбГПМА), академик РАМН А. Ф. Тур и член-корр. РАМН Е. Ф. Давиденкова. Родословная раскрывает медико-патологический фон семьи, позволяющий с определенной точностью судить о типе наследования патологии, о членах семьи, нуждающихся в обследовании и наблюдении врача. Наш опыт показывает, что во время составления

родословной возникает значительно более теплый и доверительный контакт с больным и его родными, чем просто разговор о болезнях близких. Хорошо составленная родословная помогает прогнозировать состояние здоровья пациента, его родственников, их детей и будущего потомства.

Основателем генеалогического метода изучения наследственности считается немецкий историк О. Лоренц, опубликовавший в 1898 году учебник генеалогии, в котором рассматриваются закономерности происхождения различных семейных заболеваний. В 1912 году американский евгенический институт впервые опубликовал образцы прямолинейных родословных таблиц, которые используются до настоящего времени, не претерпев, практически, никаких изменений. Символы, применяемые при составлении родословной, отражены на рис.1, принцип составления родословной представлен на рис. 2. Лицо, с которого начинается анализ родословной, называется пробанд и далеко не во всех случаях это бывает больной, особенно в детской практике.

#### **4. Хромосомные болезни**

Известно, что диплоидный набор хромосом человека состоит из 23 пар, то есть в ядрах соматических клеток присутствует 46 хромосом. Каждая пара хромосом характеризуется определенной формой и рисунком окрашивания. Совокупность хромосом с учетом особенностей, касающихся их числа, формы и структуры, называется кариотипом. Специалисты-цитогенетики могут отличать различные пары хромосом и следить за тем, нет ли повреждений в количестве и структуре хромосом, то есть нет ли нарушений кариотипа. У женщин обе хромосомы каждой пары полностью гомологичны друг другу по форме и рисунку окрашивания. У мужчин такая гомология сохраняется только для 22 пар хромосом, которые называются аутосомами. Оставшаяся пара у мужчин состоит из двух различных половых хромосом - X и Y. У женщин половые хромосомы представлены двумя гомологичными X-хромосомами. Половые клетки, как мужчин, так и женщин содержат только один гаплоидный набор хромосом, то есть 23

хромосомы. Все яйцеклетки несут 22 аутосомы и X-хромосому, а вот сперматозоиды различаются – половина из них имеет такой же набор хромосом, как и яйцеклетки, а в другой половине вместо X-хромосомы присутствует Y-хромосома. При оплодотворении двойной набор хромосом восстанавливается. Таким образом, у лиц женского пола наблюдается следующий диплоидный набор хромосом – 46,XX, а у лиц мужского пола – 46,XY. В процессе оплодотворения осуществляется хромосомное определение пола будущего ребенка. Это так называемый первичный пол, определение которого крайне важно при различных нарушениях половой дифференцировки пациента. При этом кто рождается - девочка или мальчик - зависит от того, какой сперматозоид принял участие в оплодотворении, тот, который несет X- хромосому или тот, который несет Y-хромосому. Как правило, это случайный процесс, поэтому девочки и мальчики рождаются примерно с равной вероятностью.

Болезни, обусловленные аномалиями кариотипа, называются хромосомными. Как правило, это очень тяжелые состояния с одновременным поражением многих систем и органов. Одной из возможных причин хромосомных болезней может быть «перезревание» гамет в периоде копуляции. В некоторых случаях сперматозоид «встречается» с яйцеклеткой не в первые часы после проникновения в матку, как это запрограммировано природой, с закодированной силой и скоростью разрывая мембрану яйцеклетки, а через 24-72 часа. За это время происходит «перезревание» половых клеток (чаще яйцеклетки), что приводит к нарушению «программы встречи». Заметим, что оптимальным временем зачатия является середина менструального цикла (12-14 день).

Хромосомные болезни могут быть обусловлены нарушением числа хромосом или их структуры – числовые или структурные aberrации соответственно. Их диагностика проводится путем цитогенетического анализа кариотипа. Основная масса зародышей с дисбалансом хромосом погибает в ранний период развития плода – в 1-й триместр беременности

матери. Часто женщина даже не замечает подобной беременности и расценивает свое состояние как задержку менструального цикла. Для детей с хромосомными перестройками характерно наличие множественных ВПР, умственной отсталости и другой тяжелой патологии.

Хромосомные болезни редко наследуются, и более чем в 95% случаев риск повторного рождения в семье больного ребенка с хромосомной патологией не превышает общепопуляционного уровня. Исключение составляют те случаи, когда родители больного ребенка несут сбалансированные хромосомные перестройки, чаще всего транслокации, при которых не происходит утраты генетического материала. Транслокациями называются такие структурные перестройки, при которых происходит взаимный обмен между сегментами двух разных хромосом. Носители сбалансированных транслокаций являются практически здоровыми людьми, но вероятность у них выкидышей, замерших беременностей или рождения детей с несбалансированными хромосомными перестройками, а значит с хромосомными болезнями, очень велика. Поэтому при бесплодии, мертворождениях, привычной невынашиваемости беременности (двух и более), а также при наличии в семье ребенка с хромосомной патологией необходимо проводить анализ кариотипа каждого из родителей с целью диагностики сбалансированных хромосомных перестроек. Подобный анализ делается в медико-генетических консультациях и в некоторых специализированных лабораториях.

*Синдром Дауна.* К наиболее известным числовым аномалиям хромосом относится синдром Дауна, одна из форм умственной отсталости, обусловленная наличием дополнительной 21 хромосомы – трисомия по 21 хромосоме. Кариотип больных женского и мужского пола - 47,XX (+21) и 47,XY (+21), соответственно. Частота заболевания среди новорожденных, в среднем, составляет 1: 700. Диагноз синдрома Дауна должен быть предположен неонатологом сразу после рождения больного ребенка, а затем непременно подтвержден анализом кариотипа. Больные синдромом Дауна



отличаются своеобразными фенотипическими особенностями, прежде всего лицевыми аномалиями, хорошо известными любому медицинскому работнику. Кроме того, у многих больных (в 60% случаев) наблюдается одна большая поперечная борозда на ладони, нередко на двух. Отметим, что в 3% случаев такая борозда присутствует и у здоровых людей. Поэтому только на основании этого признака нельзя предполагать синдром Дауна у новорожденного, тем более сообщать о своем предположении матери без анализа данных кариотипа. К сожалению, мы встречали подобные казусы в практике начинающих неопытных врачей, что провоцировало прекращение лактации у матери. Нередко у больных синдромом Дауна наблюдаются врожденные пороки сердца, желчно-выделительной системы, лейкоз.

В 3-4% наблюдений регистрируется транслокационный вариант синдрома Дауна. При этом у одного из родителей при наличии полного набора из 46 хромосом имеется транслокация между сегментами 21 хромосомы и одной из других хромосом. Чаще всего наблюдается транслокация 3-го сегмента хромосомы 21 на 13-ю или 15-ю хромосомы - транслокационные варианты 21/13 или 21/15. Обмен сегментами может произойти на самой 21-й хромосоме – транслокационный вариант 21/21. Транслокации могут наследоваться. Несмотря на то, что носители таких транслокаций являются практически здоровыми людьми, вероятность выкидышей или замерших беременностей у них очень велика. При транслокации 21/21, независимо от того имеется она у матери или отца, риск рождения ребенка с синдромом Дауна равен 100%. При других транслокациях сегментов 21 хромосомы у женщины или у мужчины этот риск значительно меньше и составляет 10% и 2-3%, соответственно. В случае беременности наличие подобных транслокаций в семье является строгим показанием для проведения инвазивной пренатальной диагностики синдрома Дауна у плода. Такая диагностика в плановом порядке проводится в первом триместре беременности, обычно при сроке 9-10 недель.

*Синдром Эдвардса.* Другим примером числовой aberrации хромосом является трисомия 18 или синдром Эдвардса, описанная английским педиатром и генетиком Дж. Эдвардсом в 1960 году. Частота заболевания среди новорожденных, в среднем, составляет 1:3000. Для этого синдрома характерны следующие симптомы: резкое отставание психического развития, микроцефалия, спинномозговая грыжа, врожденный порок сердца, расщепление верхней губы и неба. Продолжительность жизни больных составляет не более года. В пренатальном периоде синдром может быть выявлена при проведении биохимического скрининга беременных во втором триместре по резкому снижению в сыворотке крови уровня хорионического гонадотропина, что является косвенным признаком наличия синдрома Эдвардса у плода. В этом случае беременная женщина должна быть направлена на ультразвуковое сканирование 2-го уровня, так как при данной патологии почти в 100% наблюдений выявляются УЗИ-маркеры хромосомных синдромов. Осмотр при УЗИ второго уровня предполагает исключение хромосомных маркеров у плода и врожденных пороков развития. Для подтверждения диагноза и дальнейшего медико-генетического прогнозирования состояния здоровья будущего потомства родителей показано пренатальное кариотипирование плода.

*Числовые аномалии половых хромосом.* Довольно часто числовые аномалии касаются половых хромосом. Так присутствие дополнительной X-хромосомы у мужчин приводит к *синдрому Клейнфельтера*, а отсутствие одной из X-хромосом у женщин – к *синдрому Шерешевского-Тернера*. Оба эти заболевания характеризуются бесплодием и различными отклонениями от нормального развития. Синдром Клейнфельтера наблюдается только у мужчин. Бесплодие, атрофия яичек, олигоспермия (маленький объем эякулята) и азооспермия (отсутствие сперматозоидов в сперме) при исследовании спермограммы, гинекомастия и нередко умственная отсталость – характерные симптомы этого заболевания. Юноши с

синдромом Клейнфельтера нередко отличаются от сверстников высоким ростом и несоответствием роста с размером размаха рук, который иногда превышает рост не менее чем на 10 см, евнухоидным телосложением (длинные ноги, высокая талия, относительно широкий таз) со склонностью к ожирению. Половой член нормальных размеров, яички опущены в мошонку, но мягкие на ощупь и очень маленькие. Диаметр яичек редко превышает 1,5 см. У здорового мужчины эта величина равна 5 см. Поскольку ведущим клиническим симптомом синдрома Клейнфельтера является бесплодие, наличие подобных симптомов служит основанием для исследования кариотипа пациента. Кариотип больного синдромом Клейнфельтера составляет 47,XXY. Встречаются больные, у которых число X-хромосом достигает 4-х и более. Частота этой хромосомной патологии среди мужчин равна 1:18000. Среди мальчиков с отставанием психического развития эта частота возрастает до 1:95 и среди мужчин, страдающих бесплодием, – до 1:9.

*Синдром Шерешевского-Тернера* наблюдается только у женщин. Первым описал это заболевание наш соотечественник Н. А. Шерешевский (1885-1961) в 1925 году, затем в 1938 году американский эндокринолог Х. Тернер. До 9-10 лет больные девочки развиваются без особенностей. Затем у них отмечается отставание в росте и легкая степень задержки психического развития. В возрасте 16-23 лет рост больных равен в среднем 135 см (у здоровых сверстниц 158 см). Популяционная частота заболевания среди женщин равна 1: 3000, а при росте взрослых женщин 130 – 145 см эта частота возрастает до 1:14. Ведущими клиническими признаками заболевания являются первичная аменорея и недоразвитость молочных желез. Маленький рост девушки в сочетании с первичной аменореей являются показаниями к обязательному кариотипированию. Кариотип женщин с синдромом Шерешевского-Тернера – 45,X. При этом течение заболевания в значительной степени зависит от того, какая именно X-хромосома утрачена – материнская или отцовская. При потере материнской

X-хромосома может происходить прекращение развития зародыша и его спонтанная элиминация (удаление) уже на стадии эмбриогенеза в 1-м триместре беременности матери. Если этого не происходит, у плода развиваются тяжелые нарушения сердечно-сосудистой системы. В случае потери отцовской X-хромосомы врожденные пороки, как правило, отсутствуют и умственное развитие больных девочек более сохранное, чем в первом случае. Отметим, что специальные исследования позволяют определить родительскую принадлежность X-хромосомы. Это важно при медико-генетическом прогнозе состояния будущего ребенка и решении родителей в отношении пролонгирования беременности с плодом, у которого при пренатальном кариотипировании выявлен синдром Шерешевского-Тернера.

У части девушек, которым клинически поставлен диагноз этого хромосомного синдрома, может наблюдаться так называемый мозаичный вариант заболевания. В этом случае у больных наряду с клетками, имеющими нормальный кариотип, наблюдаются клетки с патологическим кариотипом, то есть без одной X-хромосомы. Кариотип в этих случаях выглядит так: 46,XX/45,X. Состоянием пациентки зависит от соотношения между числом клеток с нормальным и патологическим кариотипом. Это число указывается в скобках рядом с обозначением кариотипа. У некоторых женщин с мозаичным вариантом синдрома Шерешевского-Тернера наблюдается развитие вторичных половых признаков, включая гениталии. Более того, у таких женщин в отдельных случаях возможно наступление беременности традиционным способом. Некоторым из них применяют методы экстракорпорального оплодотворения. Конечно, таким беременным нужно проводить пренатальное кариотипирование.

К структурным нарушениям хромосом относятся различные варианты делеций, инсерций, дупликаций, инверсий и транслокаций, то есть утраты сегментов хромосом, вставки, дублирования, переворота на 180° или слияния с другими хромосомами. Размеры этих аномалий могут варьировать в

значительных пределах от целых хромосом, и в этом случае они приводят к числовым aberrациям, до микроскопических сегментов, диагностика которых может осуществляться только с использованием методов молекулярной цитогенетики. Внутригенные перестройки рассматриваются как мутации генов, и часто они являются причиной развития моногенных заболеваний. Разнообразие болезней, обусловленных структурными нарушениями хромосом, очень велико. Их клинические проявления зависят от специфики и размера участвующего в перестройке хромосомного сегмента. Однако для всех этих заболеваний характерен тяжелый синдромальный характер поражения. Как правило, это неизлечимые болезни, единственным методом профилактики которых является пренатальная диагностика.

## **5. Типы наследования моногенных болезней**

В настоящее время насчитывается более 5000 моногенных заболеваний. Причиной развития каждого из этих заболеваний является повреждение или мутация одного гена. Следствием мутации может быть нарушение структуры или синтеза кодируемого геном белка, часто сопровождающееся изменением его количественного содержания вплоть до полного отсутствия. Мутации генов способствуют формированию нарушения обмена нередко целой системы, ведущего к необратимым патологическим состояниям. Мутации могут передаваться из поколения в поколение в соответствии с типами наследования, но порой могут возникать в половых клетках родителей спонтанно. Причина спонтанных мутаций в большинстве случаев остается невыясненной.

Среди моногенных болезней значительный процент составляют пороки развития, различные формы умственной отсталости, болезни центральной нервной системы, эндокринные заболевания, иммунодефицитные состояния, нарушения системы свертывания крови, дефекты зрения и слуха и многие другие. К счастью, подобные заболевания встречаются достаточно редко. Это объясняется двумя обстоятельствами. Далекое не все, а только

около 5% генов связаны с моногенными болезнями. Кроме того, частоты среди населения мутаций, серьезным образом нарушающих работу генов, относительно невелики. Встречаемость среди новорожденных наиболее распространенных моногенных заболеваний, таких как муковисцидоз, фенилкетонурия, адено-генитальный синдром, галактоземия, гемофилия, миодистрофия Дюшенна/Беккера, проксимальная спинальная мышечная атрофия колеблется в пределах от 1:2000 до 1:20000. Большинство моногенных болезней – это более редкие состояния. Большое разнообразие, редкость и тяжесть течения моногенных болезней делают весьма дорогостоящей разработку специфических методов их диагностики и терапии. В разных странах эта проблема решается по-разному. Но наиболее эффективная помощь пациентам с моногенными заболеваниями оказывается там, где сильны родительские ассоциации (объединения), привлекающие внимание общественности к таким больным и добивающиеся спонсорской и государственной поддержки соответствующих социальных и медицинских программ.

В большинстве случаев наследование моногенных болезней соответствует законам Менделя о рецессивности и доминантности гена и пребывании его в гомо- или гетерозиготном состоянии. При менделирующих заболеваниях можно рассчитать риск рождения больного ребенка. Гомологичные гены разных индивидуумов могут иметь небольшие структурные отличия, которые определяют состояние гена и называются аллелями. Поскольку у человека диплоидный набор хромосом, то и гены представлены в двух копиях. Если аллели двух гомологичных копий гена одинаковы, говорят, что ген находится в гомозиготном состоянии. Гетерозиготное состояние гена определяется наличием двух разных аллелей. Оказалось, что в гетерозиготном состоянии аллели ведут себя по-разному. Некоторые аллели, получившие название доминантных, подавляют проявление второго гомологичного аллеля, как бы доминируют над ним. Это приводит к тому, что доминантные аллели одинаково проявляются

независимо от того, находятся они в гомозиготном или в гетерозиготном состояниях. Тот аллель, эффект которого не проявляется в гетерозиготном состоянии, носит название рецессивного аллеля. Рецессивные аллели проявляются только в гомозиготном состоянии. Исключение составляют те гены, которые расположены в половых хромосомах у мужчин. Это происходит потому, что в Y-хромосоме очень мало генов, и они не имеют гомологов в X-хромосоме. Поэтому у мужчин эффект рецессивных аллелей, расположенных в половых хромосомах (чаще всего в X-хромосоме) всегда проявляется. Широкое распространение среди населения имеют такие аллели, которые видоизменяют работу гена, не нарушая его основной функции. Это нормальные аллели или аллели дикого типа. Именно с ними связаны наши индивидуальные непатологические особенности, такие как цвет глаз, волос, рост, форма носа, ушей, особенности телосложения и многое другое. Частоты аллелей дикого типа среди разных народов различны, и это является основой существования этнических и расовых особенностей, касающиеся не только внешних признаков, но зачастую, поведения и образа жизни людей. Конечно, на формирование последних двух признаков не меньшее, а может быть, даже большее влияние оказывают такие факторы, как воспитание и социальные условия. Те аллели, которые нарушают работу гена, называются мутациями или мутантными аллелями. Их распространенность среди населения гораздо более низкая. Именно с мутациями связаны наследственные заболевания. Однако эта связь далеко не всегда является однозначной, и степень влияния мутации на развитие заболевания зависит от очень многих факторов. Таким образом, необходимо помнить, что наследуются не заболевания, а гены, точнее их аллельные состояния. Поэтому очень часто в семье может наблюдаться только один больной с наследственным заболеванием. Наследование менделирующих моногенных болезней осуществляется различным образом. И это зависит от двух обстоятельств: 1-е - является ли мутантный аллель доминантным или рецессивным и 2-е - где расположен мутантный ген – в одной из аутосом или

в половых хромосомах, чаще всего в X-хромосоме. В соответствии с этим моногенные болезни делят на доминантные и рецессивные, а они, в свою очередь, могут быть аутосомными или сцепленными с полом.

**5.1. Заболевания с аутосомно-рецессивным типом наследования** проявляются только при гомозиготном носительстве мутантных аллелей. При этом происходит частичная или полная инактивация функции мутантного гена. Одну из мутаций больной ребенок наследует от матери, другую – (точно такую же) от отца. В общем случае родители больного, будучи сами здоровы, являются гетерозиготными носителями мутации. Вероятность рождения больного ребенка в такой семье в соответствии с законом Менделя составляет 25%. Девочки и мальчики поражаются с одинаковой частотой. Рождение больного ребенка совершенно не зависит от возраста родителей, очередности беременности и родов. При этом в одной семье может наблюдаться несколько больных братьев-сестер (так называемых сибсов). Больные с заболеваниями аутосомно-рецессивного типа наследования в силу тяжести своего состояния часто не оставляют потомства. Таким образом, при заболеваниях данного типа наследования больные дети рождаются в браке, практически здоровых родителей, каждый из которых несет мутацию в гетерозиготном состоянии, и при анализе родословной прослеживается «горизонтальный» характер наследственной передачи заболевания. Две трети здоровых детей в браке гетерозиготных родителей также оказываются гетерозиготами. В браке гетерозиготного носителя рецессивной мутации с супругом, не имеющим мутантного аллеля, все дети будут здоровые, но половина из них окажутся гетерозиготными носителями мутации. Анализ родословных больных с аутосомно-рецессивными заболеваниями показывает, что часто (примерно в 60%) родители таких больных являются родственниками или их предки происходят родом из одного села или района, что так же по данным известного отечественного медицинского генетика В.П. Эфроимсона (1974) является косвенным признаком инбридинга, то есть родственного брака.



Представляем краткое описание заболеваний из этой группы, с которыми наиболее часто встречается детский врач в своей повседневной практике. Для раннего выявления некоторых из них проводится скрининг у новорожденных.

*Фенилкетонурия.* Ведущие клинические симптомы фенилкетонурии (ФКУ) заключаются в следующем. Главным симптомом болезни является слабоумие, достигающее у большей части больных степени имбецильности или идиотии. Нередко с первых недель жизни у ребенка наблюдаются повышенная возбудимость и эпилептиформноподобные пароксизмы. В 80-90% наблюдений у детей выражен дефект пигментации. Большинство из них блондины с голубыми глазами и светлой кожей. Нередки мокнущие экземы и дерматиты. Отметим, что если в городе, области, республике хорошо налажена медико-генетическая служба, то всем новорожденным на 3-7-м дне жизни проводится обязательное централизованное специальное исследование (скрининг новорожденных) для выявления среди них больных ФКУ. Налаженный скрининг совсем не исключает проведение диагностических мероприятий по выявлению ФКУ среди групп детей повышенного риска. Таковыми, по мнению Б.В.Лебедева и М.Г.Блюминой (1972), являются умственно неполноценные дети, находящиеся в специализированных учреждениях, дети, отстающие в умственном развитии, с поражениями кожных покровов, а также братья и сестры больных ФКУ.

Больные ФКУ являются гомозиготными носителями мутации в гене, ответственном за синтез фермента фенилаланингидроксилазы, контролирующего обмен аминокислоты фенилаланина. При нарушении активности указанного фермента концентрация фенилаланина в крови и во многих органах больного резко повышена. В частности, накопление этой аминокислоты в головном мозге вызывает интоксикацию и гибель нервных клеток с соответствующими для этого заболевания клиническими проявлениями.

Распространение ФКУ составляет 1 на 8-10 тысяч новорожденных, частота гетерозиготного носительства равна 1:100. Лечение больных заключается в исключении из питания фенилаланина путем применения специфической безфенилаланиновой диеты. Это малобелковые продукты под названием амилафены и лечебные продукты: тетрафен (Россия), лофенак и фенил-фри (США). Не можем не отметить, что одними из первых в нашей стране диетическое лечение больных ФКУ предложили и разработали в 60-е годы прошлого столетия отечественные ученые Института экспериментальной медицины РАМН в Санкт-Петербурге, член-корр. АМН СССР, профессор С.А. Нейфах (1909-1998) и доктор медицинских наук А.М. Шапошников.

Ген ФКУ идентифицирован, и он находится на 12 хромосоме (12q22-24). Определен спектр наиболее частых мутаций в гене ФКУ (R408W, R158Q и др.), что позволяет проводить их молекулярную диагностику как в гомозиготном состоянии, то есть у больных, так и при гетерозиготном носительстве мутантных аллелей. Это крайне важно для медико-генетического консультирования членов семьи больного и прогнозирования ФКУ у их потомства. Причем диагностика может быть проведена по высушенному пятну крови на фильтровальной бумаге, присланной по почте из любого населенного пункта страны. На чистый листок фильтровальной бумаги (для этой цели может быть использована белая бумажная столовая салфетка) размером 8 на 5 см следует нанести и пропитать 1-2 пятна крови диаметром не более 0,5 на 0,5 см, полученной из пальца после прокалывания кожи. Высушить полученный образец крови на воздухе, вложить в конверт, не забывая на фильтровальной бумаге с образцом высушенной крови написать фамилию, имя, отчество и возраст обследуемого, дату взятия крови, цель обследования и обратный адрес. Очень важно не трогать пальцами пятно крови и не накладывать один листок на другой, а разъединять их прокладкой при посылке нескольких образцов. Молекулярная диагностика мутации у больного и его родителей позволяет

проводить пренатальную диагностику у плода ФКУ при последующей беременности матери уже на сроке 9/10 недель.

*Галактоземия 1 типа* (классическая галактоземия) встречается с частотой 1 на 15000-20000 новорожденных, частота гетерозиготного носительства - 1:268. Болезнь обусловлена недостаточностью или отсутствием ферментов, участвующих в метаболизме галактозы. Ведущим из них является галактозо-1-фосфатуридилтрансфера (Г1ФУТ). При патологии этот фермент накапливается в крови, но его активность отсутствует или крайне мала, в частности, в эритроцитах. В результате обменных процессов, в которых участвует вышеназванный фермент, галактоза расщепляется до глюкозо-6-фосфата, который включается в обмен глюкозы. При отсутствии или очень низкой активности Г1ФУТ и других ферментов этого метаболического цикла галактоза накапливается в токсических концентрациях в тканях мозга, печени, почек, хрусталика, чем и обусловлена соответствующая симптоматика. Клинически галактоземия проявляется в следующем: диспепсия, рвота, желтуха (увеличение уровня прямого билирубина), гепатомегалия, асцит, гипотрофия, а так же катаракта и отставание психического развития. Все эти симптомы появляются и прогрессируют на фоне получения ребенком женского и/или коровьего молока, содержащих галактозу. У больных в моче выявляют галактозурию, протеинурию и аминокислотурию. Биохимическая диагностика заболевания базируется на измерении активности в эритроцитах Г1ФУТ. ДНК диагностика основана на определении мутаций в гене Г1ФУТ (9-я хромосома). В европейской популяции наиболее частой является мутация Q188R, диагностируемая у 70% больных. При установлении диагноза галактоземии ребенка необходимо переводить на соевое молоко и применять безгалактозные белковые гидролизаты.

*Адрено-генитальный синдром* (АГС) впервые описан в 1886 году J. Phillips. Частота заболевания по данным разных авторов составляет 1 на 5000 – 15000 новорожденных, частота гетерозиготного носительства 1:20-50

человек. Только в середине прошлого века были раскрыты патогенез и характер гормональных нарушений при этом заболевании. При АГС наблюдается гиперплазия коры надпочечников, что ведет к патологической концентрации кортизола в ответ на стимуляцию адренкортикотропного гормона. Это связано с уменьшением или отсутствием ферментативной активности на некоторых стадиях синтеза стероидов. За дефицитом каждого из ферментов следует специфическая для данного нарушения клиническая картина заболевания.

Описано пять клинических вариантов АГС. Около 90% всех случаев заболевания обусловлено дефицитом 21-гидроксилазы (так называемый синдром дефицита 21-гидроксилазы – СД21-Г). При этом варианте наблюдается уменьшение уровня кортизола в плазме крови, вызванное нарушением превращения 17-гидрооксипролина (17 ГОП) в 11-дезоксикортизол (11-ДОК). Это в свою очередь вызывает избыточную секрецию АКТГ и далее повышение продукции предшественников кортизола, андрогенов и половых стероидов. Клиническими вариантами СД21-Г являются следующие формы: (1) вирильная (классическая), (2) сольтеряющая, (3) поздняя (неклассическая) и (4) латентная (бессимптомная).

Первая форма составляет 1/3 всех случаев заболевания. У девочек с рождения наблюдаются признаки маскулинизации вплоть до трудности определения пола ребенка, что диктует немедленное исследование кариотипа или хотя бы полового X-хроматина. У мальчиков вирильная форма диагностируется с 5 лет и старше при появлении признаков преждевременного полового развития. Опережение физического и полового развития может быть причиной неадекватного поведения, психических нарушений, преимущественно эмоционально-волевой сферы. У взрослых больных наблюдается олигоспермия (пониженный объем эякулята) и бесплодие. У девочек – гиперпигментация в области гениталий и грудных желез.

При сольтеряющей форме кроме вышеуказанных симптомов, уже в периоде новорожденности ребенка наблюдаются срыгивания, упорная рвота, потеря веса, признаки эксикоза; характерно развитие коллаптоидных кризов с цианозом и бледностью, потливость, потеря сознания, иногда судороги. Характерна внезапность возникновения кризов, длительность которых может варьировать от нескольких минут до получаса. Необходимо отметить, что данные кризы, протекающие с недостаточностью кровообращения, могут приводить к гибели больного. В крови отмечается гиперкалиемия, метаболический ацидоз, может быть гипогликемия.

При третьей поздней неклинической форме у новорожденных девочек отсутствуют признаки вирилизации. Первые проявления патологии манифестируют в подростковом возрасте. Для девочек характерно раннее менархе (возраст наступления первой менструации) до развития молочных желез, гирсутизм, маскулинное телосложение. Для мальчиков - ускорение костного возраста с ранним закрытием ростковых зон, преждевременное появление оволосения в лобковой области.

Клинические проявления четвертой латентной формы заболевания отсутствуют, хотя, как и при других формах, в сыворотке крови наблюдается умеренное повышение предшественников кортизола (17 – ГОП,  $\Delta^4$ -андростендиола).

Ген СД21–Г локализован на 6 хромосоме (бр 21.3). Диагноз АГС может быть установлен еще во внутриутробном периоде. Проводится скрининг по выявлению новорожденных с АГС. При всех формах АГС применяется заместительная терапия минерало-, глюкокортикоидными препаратами, в зависимости от формы заболевания - симптоматическая терапия.

*Муковисцидоз.* Согласно зарубежной статистике частота муковисцидоза - МВЦ, у жителей Западной Европы составляет в среднем 1:2300 новорожденных, в России она составляет 1:6000. Частота гетерозиготного носительства равна 1:20-50 человек. Заболевание обусловлено мутациями

гена CFTR, кодирующего белок-регулятор трансмембранной проводимости ионов хлора, расположенный на апикальных мембранах эпителиальных клеток. Ген МВЦ локализован на 7-й хромосоме (7q31.2). В настоящее время известно около 1000 мутаций в гене CFTR и самая распространенная из них – del F-508. К мажорным (частым) мутациям относятся W1272X, G542X, R117H, R334W, и др. Минимальными диагностическими признаками МВЦ являются рецидивирующие легочные инфекции, нарушение функции кишечника и поджелудочной железы, отставание в физическом развитии. Характерными признаками заболевания считаются большое количество нейтрального жира в копрограмме больного и повышение концентрации ионов натрия и хлора при проведении потовой пробы. Примерно в 10% случаев у больных муковисцидозом при рождении обнаруживается мекониальный илеус (кишечная непроходимость). Помощь таким детям оказывается путем срочного оперативного вмешательства. Мекониальный илеус может быть диагностирован при ультразвуковом исследовании плода во 2-3-м триместрах беременности матери. Регистрация этого феномена является указанием для проведения пренатальной диагностики МВЦ у плода. В 70-80% семей больных муковисцидозом возможна молекулярная диагностика мутаций, что позволяет проводить пренатальную диагностику заболевания уже в первом триместре беременности. В остальных семьях пренатальная диагностика МВЦ проводится при сроке беременности 17-18 недель по анализу активности в амниотической жидкости, полученной методом амниоцентеза, ряда ферментов кишечного происхождения – гаммаглутамилтранспептидазы, аминоксипептидазы и кишечной формы щелочной фосфатазы. Присутствие на этом сроке слизистых пробок в кишечнике плода больного МВЦ приводит к снижению содержания этих ферментов в амниотической жидкости беременной женщины. Отметим, что молекулярно-генетические исследования можно выполнять по образцу крови на пятне фильтровальной бумаге. Данный метод забора крови описан выше в части, касающейся фенилкетонурии.

*Гепатолентикулярная дегенерация* – ГЛД (гепатоцеребральная дистрофия, болезнь Вильсона-Коновалова) была впервые описана в 1912 году английским невропатологом Вильсоном (Samuel Alexander Kinnier Wilson – 1878-1937). Распространение заболевания по данным разных авторов составляет от 0,6 до 3 больных на 100000 населения, частота гетерозиготного носительства равна 1:200. Мутантный ген картирован в области q14.13-q21.1 хромосомы 13. Болезнь обусловлена наследственным дефектом одной из медь-транспортирующих АТФаз Р-типа, содержащих 6 металл-связывающих районов (АТФ7Б). В основе ГЛД лежит нарушение обмена меди, которая не утилизируется тканями организма, а накапливается в токсических концентрациях, главным образом, в печени, головном мозге, почках. Наиболее медетропными органами являются печень и подкорковые экстрапирамидные структуры головного мозга. Поэтому ведущими клиническими признаками ГЛД являются нарушения функциональной способности печени (вильсоновский хронический гепатит) и экстрапирамидная подкорковая недостаточность, что выражается в варьирующих по степени тяжести гиперкинезах и мышечной экстрапирамидной ригидности. Характер соматических и неврологических клинических проявлений и последовательность их развития обуславливают форму ГЛД, тяжесть и прогноз течения болезни.

По стадиям ГЛД можно разделить на преклиническую и клиническую: печеночную и/или преневрологическую и неврологическую. При ГЛД в различной степени первично поражается функция печени. Н.В.Коновалов (1960) выделил 5 форм ГЛД: абдоминальную (печеночную), ригидно-аритмогиперкинетическую (раннюю), дрожательно-ригидную, дрожательную и экстрапирамидно-корковую. При последних 4-х формах вильсоновский гепатит может протекать латентно, то есть без видимых клинических признаков поражения печени. Манифестация висцеральных проявлений ГЛД наблюдается у больных в возрасте 12 +/- 8 лет и неврологических 23 +/- 6 лет. Характерным только для ГЛД является

сочетание наличия медных роговичных колец Кайзера-Флейшера с резким снижением уровня в сыворотке крови основного медьсодержащего белка церулоплазмина (ЦП). При диагностике ГЛД у детей необходимо учитывать, что до 2-х летнего возраста уровень ЦП в крови низкий, а в дальнейшем в норме он устанавливается в пределах 300-400 мг/л. По нашему опыту кольца Кайзера-Флейшера формируются у больных в среднем к 18-20 годам. При осмотре через щелевую лампу глаз больных детей в преклинической стадии либо не регистрируются никакие пигментные элементы, либо выявляются отдельные пигментные вкрапления вокруг радужки глаз. До 2-х летнего возраста диагноз ГЛД может быть поставлен по высокому содержанию меди в образце печени, полученном методом биопсии. В любом возрасте, также как в пренатальный период, диагноз ГЛД может быть установлен молекулярно-генетическими методами путем идентификации мутаций в гене медь-транспортирующей АТФазы 7Б. Мажорными мутациями у больных ГЛД являются H1070Q и G1267K. ГЛД необходимо выявлять в преклинической и/или преневрологической стадии среди sibсов больного, среди больных юношеского возраста с диагнозом хронический гепатит при отрицательных вирусологических тестах, у больных до 35-40 лет с диагнозом гиперкинетическая форма рассеянного склероза и постэнцефалитический паркинсонизм, а также среди пациентов с различными формами экстрапирамидной подкорковой недостаточности.

Лечение больных комплексное и состоит из двух компонентов. Первый – применение препаратов, способствующих нормальному обмену меди; второй – проведение мероприятий по стабилизации функциональной способности печени в сочетании с симптоматической терапией поражения головного мозга. Первая задача выполняется с помощью пенициллина и его аналогов (купренил, металкаптаза и др.), обладающих хелатным (связывающим) действием в отношении солей меди. Препарат снижает уровень пиридоксина, вызывая дефицит этого витамина. Побочным действием этого дефицита может быть появление экстрапирамидной



симптоматики. Поэтому при назначении пеницилламина обязательно рекомендуется назначение пиридоксина. У отдельных больных пеницилламин вызывает лейкопению и тромбоцитопению, кровоизлияние в легкие и почки, аллергодерматит. Протектором поступления солей меди через кишечник с пищей являются соли цинка, которые применяются у больных ГЛД, как с профилактической, так и с лечебной целью (порошок сульфата цинка по 150 мг по 2-3 раза в день, обязательно запивать молоком). Мы убеждены, что больные ГЛД должны наблюдаться невропатологом совместно с гепатологом, так как второй компонент заключается в применении всего арсенала средств, направленных на осуществление оптимальной функциональной способности печени. При выполнении адекватной терапии в 85% случаев могут быть получены положительные результаты. Больные из состояния соответствующего I-II группам инвалидности переводятся на III группу. При лечении больных в преклинической стадии можно предотвратить манифестацию ГЛД. На рис. 3 представлена типичная родословная для заболеваний с аутосомно-рецессивным типом наследования на примере ГЛД.

**5.2. При аутосомно-доминантном типе наследования** гетерозиготное носительство мутации оказывается достаточным для проявления заболевания. При этом мальчики и девочки поражаются одинаково. В количественном отношении доминантных заболеваний больше, чем рецессивных. В отличие от рецессивных, доминантные мутации не приводят к инактивации функции кодируемого белка. Их эффект обусловлен либо снижением дозы нормального аллеля (так называемая гаплонедостаточность), либо появлением у мутантного белка нового агрессивного свойства. Вероятность рождения больных детей в браке гетерозиготного носителя доминантной мутации со здоровым супругом составляет 50%. Поэтому аутосомно-доминантные заболевания часто носят семейный характер и передаются из поколения в поколение или, как говорят, «по вертикали», причем среди родственников только со стороны одного из

родителей больного. Больные и его родители обязательно должны быть проконсультированы врачом-генетиком для уточнения диагноза, выявления членов семьи с риском рождения подобного больного и выработки тактики обследования консультируемых при планировании семьи. Если оба родителя ребенка с доминантным заболеванием оказываются здоровыми, можно предположить, что болезнь развилась вследствие возникновения новой мутации в половых клетках одного из супругов. В этом случае риск повторного рождения больного ребенка такой же, как в любых других семьях. Исключением из этого правила являются доминантные заболевания с неполным проявлением или неполной *пенетрантностью*, когда на развитие заболевания дополнительно оказывают влияния какие-то внешние факторы или чаще состояния каких-то других генов. В этих случаях носители доминантной мутации могут быть здоровыми, а их дети больны или наоборот. Пенетрантность выше 60% является высокой степенью повторяемости заболевания в поколениях. Доминантный ген может обладать разной *экспрессивностью*, то есть внутри одной семьи картина заболевания может варьировать по степени тяжести и клиническим проявлениям. Термины пенетрантность и экспрессивность в генетическую практику были введены известным отечественным генетиком Н. В. Тимофеевым-Ресовским (1900-1981). При некоторых заболеваниях наблюдается полудоминантный тип наследования, при котором клинические проявления заболевания у гетерозигот носят значительно более мягкий характер по сравнению с гомозиготами. Примерами аутосомно-доминантных заболеваний являются туберозный склероз (синдром Бурневиля), различные наследственные коллагенопатии, включая болезнь Марфана, Элерса-Данло, несовершенный остеогенез, хондродисплазии, тугоухость, офтальмопатии, нарушения дентино- и амелогенеза, а также многие другие заболевания.

*Болезнь Марфана.* Наиболее известным заболеванием с аутосомно-доминантным типом наследования является болезнь Марфана, описанный в 1896 году французским педиатром Marfan Antonin Bernard – 1858-1942.

Болезнь Марфана относится к наследственным заболеваниям соединительной ткани, характерными клиническими проявлениями которого являются высокий рост, арахнодактилия (длинные, тонкие, «паукообразные» пальцы рук), гиперподвижность суставов, подвывих хрусталика и миопия, поражение крупных сосудов (аневризма аорты), порок сердца (пролапс митрального клапана). Каждый из этих симптомов может отличаться по степени тяжести и сочетаемости друг с другом у отдельных членов семьи. Для болезни Марфана характерны выраженный плеiotропизм, варьирующая экспрессивность и высокая пенетрантность. Популяционная частота составляет 1:25000. Причиной развития заболевания являются гетерозиготные мутации в гене фибриллина – белка внеклеточного матрикса, выполняющего в большинстве соединительных тканей архитектурные функции. Ген фибриллина картирован в области 15q21.1 и в настоящее время в нем идентифицировано более 550 мутаций. Эти мутации обладают широким спектром клинических проявлений от изолированной эктопии хрусталика с мягкими скелетными проявлениями марфаноидного типа до тяжелых неонатальных форм болезни Марфана, заканчивающихся летальным исходом в течение первых двух лет жизни. Подавляющее большинство мутаций в гене фибриллина диагностировано у больных с классическими вариантами болезни Марфана. Молекулярно-генетическая диагностика болезни Марфана как в пренатальном, так и в постнатальном периоде принципиально возможна, но осложняется тем обстоятельством, что подавляющее большинство мутаций в гене фибриллина уникальны, то есть описаны только у одного больного или в одной семье. По утверждению американских врачей президент США Авраам Линкольн (1809-1865) и некоторые его родственники страдали болезнью Марфана. На рис. 4 представлена родословная президента, составленная по публикации В. П. Еркова «Знаменитый случай синдрома Марфана у Линкольна» («Санкт-Петербургские врачебные ведомости». 1993, № 2, стр. 70-71). Описание родословной: I-1-больная болезнью Марфана (бМ); II-1-Ненси Хенке, бМ ?;

III-1-А.Линкольн (1809-1865), бМ, III-2 и III-3-бМ ?; IV-1-бМ, умер от воспаления легких; IV-2-Тэдд, бМ ?; IV-4-Роберт; V-1-Авраам II. бМ.

### 5.3. Сцепленный с X-хромосомой тип наследования

При X-сцепленном типе наследования мутантный ген расположен в X-хромосоме. Если при этом мутация обладает доминантным эффектом, то больными могут быть как мужчины, так и женщины. Однако от больного отца заболевание с вероятностью 100% передается только девочкам, но не мальчикам, получающим от отца Y-хромосому. Вероятность передачи доминантной X-сцепленной мутации от больной матери детям составляет 50%. Болезнь с равной вероятностью может быть унаследована как дочерью, так и сыном. К доминантному, сцепленному с X-хромосомой, типу наследования относится известная детским врачам патология *витамин Д-резистентный рахит* (синонимы: гипофосфатемия, семейная-X-сцепленная гипофосфатемия, фосфатдиабет). Диагноз этого тяжелейшего рахита, который не проходит под воздействием больших доз витамина Д, подтверждается наличием подобного заболевания у части родственников как мужского, так и женского пола.

Гораздо чаще X-сцепленные заболевания наследуются по рецессивному типу. Отличительным свойством рецессивных X-сцепленных заболеваний является то, что в семье болеют мужчины, а мутантный аллель они наследуют от своей, практически, здоровой матери, гетерозиготной по мутантному аллелю. При составлении родословной у таких матерей нередко наблюдаются больные братья или дяди (см. рис. 5). Больные мужчины могут передавать свое заболевание только через поколение и только внукам (но не внучкам) через свою здоровую, но гетерозиготную дочь. Таким образом, если проследить в родословной наследование по мужской линии рецессивного X-сцепленного заболевания, то получится что-то вроде «хода шахматного коня».

Наиболее известными X-сцепленными заболеваниями являются *гемофилии А и В*, а так же тяжелейшая патология мышечной системы –

*миодистрофия Дюшенна/Беккера*. В основе развития гемофилии А лежат мутации гена, ответственного за синтез VIII фактора свертываемости крови, а при гемофилии В дефектным оказывается IX фактор свертываемости крови. Оба гена, кодирующие факторы VIII и IX, локализованы в длинном плече X-хромосомы в областях q28 и q27.1-2 соответственно. Известно, что при гемофилии наблюдается нарушение свертываемости крови, и самые незначительные порезы могут привести больного без специальной гематологической помощи к летальному исходу. Отметим, что у женщин – носителей гена гемофилии (так называемых «кондукторов»), в отдельных случаях так же наблюдается склонность к кровотечениям, что выражается в обильных месячных и длительных кровотечениях во время родов. Это обстоятельство необходимо учитывать акушерам-гинекологам при работе с женщинами-носителями мутантных аллелей в любом из генов гемофилии А или В.

В очень редких случаях заболевание с X-сцепленным рецессивным типом наследования может проявляться у женщин. В первую очередь к этому может привести наличие хромосомных перестроек, затрагивающих область локализации мутантного гена. В частности, это возможно, если женщина имеет кариотип 45,X, что бывает при синдроме Шерешевского-Тернера, и эта единственная половая хромосома является мутантной по гену, локализованному в X-хромосоме. Другой пример. Девочка может страдать гемофилией при гомозиготном носительстве мутации в том случае, например, если ее отец болен гемофилией, а мать гетерозиготна по мутантному аллелю. Больные миодистрофией Дюшенна до фертильного возраста или не доживают, или из-за тяжести состояния неспособны к воспроизводству потомства. Отметим, что при форме Дюшенна заболевание манифестирует у больного в среднем в возрасте 2-5 лет, прогноз неблагоприятный, и больные погибают в возрасте 20-25 лет. При форме Беккера болезнь у больного манифестирует в возрасте от 5 до 40 лет и прогноз благоприятный. Больные создают семью и имеют детей. Описаны

единичные случаи миодистрофии Дюшенна/Беккера у девочек. Эти девочки оказались носителями транслокаций, включающих мутантный ген миодистрофии Дюшенна/Беккера. Цитогенетические и молекулярные обследования этих очень редких пациенток способствовали более точному картированию и идентификации гена миодистрофии Дюшенна/Беккера в области Хр21.2.

Для гемофилии А и В, также как для миодистрофия Дюшенна/Беккера определен спектр наиболее частых мутаций и разработаны методы их молекулярной диагностики. Частой причиной наиболее тяжелых форм гемофилии А является специфическая внутригенная инверсия. В 65-70% у больных миодистрофией Дюшенна/Беккера диагностируются протяженные внутригенные делеции, затрагивающие несколько соседних экзонов. Их молекулярная диагностика проводится с использованием множественной ПЦР. Специальные более сложные методы разработаны для выявления гетерозиготных носителей мутаций, что позволяет во многих семьях высокого риска проводить профилактику этих тяжелейших заболеваний на базе пренатальной диагностики. В 30% семей мать больного миодистрофией мальчика не является носителем мутации, а болезнь у ее сына развивается в результате спонтанного возникновения такой мутации в процессе оогенеза. Такую ситуацию очень важно диагностировать, так как в этом случае риск повторного рождения больного ребенка может быть значительно меньше и в некоторых случаях не превышает общепопуляционного. Серьезную проблему для медико-генетического консультирования представляют случаи гонадного мозаицизма, обусловленного возникновением мутации в первичных половых клетках, то есть на ранних стадиях внутриутробного развития будущей матери. Считается, что 6-7% всех спорадических случаев являются следствием гонадного мозаицизма у матери. При этом оценить величину абберрантного клона ооцитов не представляется возможным. Эмпирический риск повторного рождения больного ребенка в спорадических случаях

миодистрофии Дюшенна/Беккера и при отсутствии доказательств гетерозиготного носительства мутации у матери достигает 14%. На рис. 6 представлена родословная пробанда М-й, 26 лет, являющейся носителем мутации в гене миодистрофии Дюшенна. Прослежена мутантная хромосома (X-1) у женщин носителей мутации и мужчин больных миодистрофией Дюшенна.

#### **5.4. Сцепленный с Y-хромосомой тип наследования**

В редких случаях наблюдается отцовский или голандрический тип наследования, обусловленный присутствием мутаций в генах Y-хромосомы. При этом болеют и передают через Y-хромосому свое заболевание сыновьям только мужчины. В отличие от аутосом и X-хромосомы, Y-хромосома несет сравнительно мало генов (по последним данным международного каталога генов OMIM, всего около 40). Небольшая часть таких генов гомологична генам X-хромосомы, остальные присутствующие только у мужчин, участвуют в контроле детерминации пола и сперматогенеза. Так, на Y-хромосоме находятся гены SRY и AZF, ответственные за программу половой дифференцировки. Мутации в любом из этих генов приводят к нарушениям развития яичек и блоку сперматогенеза, что выражается в азооспермии. Такие мужчины страдают бесплодием, и потому их заболевание не наследуется. Мужчин с жалобами на бесплодие необходимо обследовать на наличие мутаций в указанных генах. Мутациями в одном из генов, расположенных на Y-хромосоме, обусловлены некоторые формы ихтиоза (рыбья кожа), и совершенно безобидный признак – оволосение ушной раковины.

#### **6. Нетрадиционные типы наследования**

В последние десятилетия накопилось много фактов, свидетельствующих о наличии большого числа отклонений от менделевских типов наследования. В частности, доказано, что имеется группа наследственных заболеваний, причина которых лежит в неблагополучии наследственного аппарата половой клетки или поломок в периоде зиготообразования. Эти нарушения

не подчиняются законам Менделя. К неменделирующим заболеваниям с нетрадиционным типом наследования, относятся митохондриальные болезни, однородительские дисомии и болезни геномного импринтинга, а также болезни экспансии, обусловленные присутствием динамических мутаций.

**6.1. Митохондриальный или цитоплазматический тип наследования** называют еще материнским. Известно, что около 5% ДНК находятся в митохондриях - важнейших органеллах цитоплазмы клетки, являющихся своего рода энергетической системой и центром клеточного дыхания. Мужские половые клетки (сперматозоиды), хотя и содержат очень небольшое количество митохондрий, обеспечивающих их подвижность, но не передают их потомству. Поэтому все митохондрии плода, независимо от его пола имеют материнское происхождение. Таким образом, женщина передает свой генетический материал не только через хромосомы, которые находятся в ядре клетки но и с цитоплазматической митохондриальной ДНК (мтДНК), причем с равной вероятностью как мальчикам, так и девочкам. В мтДНК, состоящей из 16569 нуклеотидов, содержится более 20 генов тРНК, 2 гена рРНК и 13 генов, кодирующих различные субъединицы комплексов окислительного фосфорилирования. Заметим, что 56 субъединиц этих комплексов кодируются ядерными генами.

Мутации в митохондриальных генах также могут явиться причиной наследственных заболеваний. В значительном проценте случаев при митохондриальных болезнях имеет место гетероплазмия, то есть существование в клетках в различных пропорциях мутантных и нормальных митохондрий. Это связано с особенностями воспроизводства мтДНК. К таким заболеваниям относятся митохондриальные миопатии и энцефаломиопатии, синдром Лебера и другие. Клиническая картина *митохондриальных миопатий* складывается из слабости мышц, начинающейся с мышц тазового пояса, и постепенной их атрофии. У больных может наблюдаться мышечная гипотония, гипорефлексия, задержка



моторного развития, гепатомегалия, макроглоссия. Течение заболевания медленно прогрессирующее. Мутации в одном из 7 генов NADH-дегидрогеназы комплекса I дыхательной цепи митохондрий являются причиной развития *синдрома Лебера* – наследственной атрофии зрительного нерва, часто сочетающейся с неврологической симптоматикой в виде ранней дистонии, периферической полиневропатии, тремора, атаксии. Заболеванию могут сопутствовать головные боли и сердечная аритмия. Наиболее частыми при синдроме Лебера являются нуклеотидные замены в положениях 11778, 3460, 15257 и 14484 мтДНК.

Другие мутации в мтДНК, приводящие к дефициту ферментов в митохондриальной респираторной цепи, являются причиной развития *митохондриальных энцефаломиопатий*. Это мультисистемные заболевания с преимущественным вовлечением в патологический процесс высокоаэробных постмитотических тканей, таких как сердечная и скелетные мышцы, а также ЦНС. Описаны мутации и в митохондриальных генах тРНК, в частности, при MELAS-синдроме (лактоацидоз в сочетании с инсульт-подобными эпизодами), MERRF-синдроме (миоклонус-эпилепсия с «рваными» красными волокнами мышц, образование которых обусловлено скоплением аномальных митохондрий по краю мышечного волокна), SPEO-синдроме (прогрессирующая офтальмоплегия). Тяжесть течения митохондриальных болезней зависит от уровня гетероплазмии. От этого уровня зависит процент риска наследственной передачи мутации от больной матери детям. При гомоплазмии этот риск достигает 100%.

**6.2. Однородительские дисомии (ОРД)** обусловлены «ошибочным» получением ребенком двух гомологичных хромосом от одного из родителей. При этом кариотип больного состоит из 46 хромосом или 23 пар, но в одной из них имеются хромосомы либо материнского, либо отцовского происхождения и не имеется ни одной копии гомологичной хромосомы от другого родителя. ОРД могут возникать в результате нарушения процесса расхождения любой из 23 пар хромосом в мейозе в ходе образования

мужских и женских половых клеток или в митотически делящихся клетках зиготы на ранних этапах развития зародыша.

В основе патологических процессов, обусловленных ОРД, лежит **геномный импринтинг**, следствием которого является различное течение заболевания в зависимости от прохождения мутантного аллеля через мужской или женский гаметогенез. Феномен импринтинга обусловлен различной функциональной способностью (экспрессией) у потомков гомологичных генов, полученных от отца или матери. При локализации генов в так называемых импринтированных участках генома экспрессируется только один аллель - отцовский или материнский, а другой оказывается функционально неактивен. Такое избирательное подавление активности импринтированных генов происходит либо в мужских, либо в женских половых клетках. Основную роль в возникновении геномного импринтинга играет избирательное метилирование регуляторных участков генов в процессе сперматогенеза или оогенеза. Гиперметилирование регуляторных участков генов приводит к их функциональной инактивации. В настоящее время идентифицировано более 30 генов, подвергающихся импринтингу. Многие из них локализованы в хромосомах 7, 11 и 15. К заболеваниям, обусловленным геномным импринтингом, могут приводить не только ОРД, но и хромосомные перестройки в импринтированных участках генома, чаще всего делеции, а также мутации в генах, подвергающихся импринтингу, а также в областях генома, контролирующих процессы метилирования хромосом.

Итак, для болезней геномного импринтинга характерным является разное клиническое проявление генетических нарушений, затрагивающих один и тот же район генома, в зависимости от того, имеют они материнское или отцовское происхождение. Удивительным примером, иллюстрирующим это положение, являются *синдромы Прадера-Вилли и Ангельмана*, обусловленные генетическими нарушениями в области 15q11-13. У больных синдромом Прадера-Вилли в 70% идентифицируются делеции этой области

отцовского происхождения, а в 25% - ОРД материнского происхождения. Причиной развития синдрома Ангельмана в 68% является делеция в области 15q11-13 материнского происхождения, в 7% - ОРД отцовского происхождения и в 11% - мутации гена UBE3A, локализованного в том же цитогенетическом районе. Клинически эти два хромосомных заболевания очень отличаются друг от друга. Для синдрома Прадера-Вилли характерным являются лицевая дизморфия, врожденная гипотония, малый вес, трудности вскармливания, задержка психомоторного развития, после 6-месячного возраста – гиперфагия и ожирение, гонадотропный гипогонадизм и крипторхизм, сахарный диабет, снижение когнитивных функций и отставание умственного развития различной степени выраженности. Синдром Ангельмана проявляется грубой задержкой психомоторного развития, выраженной олигофренией с недоразвитием речи. Больные поздно начинают ходить, и их походка напоминает движения куклы. Типичным являются приступы насильственного смеха, поэтому заболевание называют «синдромом лица счастливой куклы».

### **6.3. Болезни экспансии или динамические мутации**

Болезни экспансии обусловлены аномальным превышением (экспансией) числа копий тандемных тринуклеотидных повторов, расположенных в регуляторных или кодирующих областях генов. Такой тип генетических нарушений получил название динамических мутаций. В настоящее время насчитывается более 20 болезней экспансии. Самыми распространенными среди них являются хорея Гентингтона, синдром Мартина-Белл (синдром хрупкой или ломкой X-хромосомы), миотоническая дистрофия, атаксия Фридрейха, спиноцеребеллярные атаксии и ряд других. Механизмы патогенетического действия динамических мутаций зависят от расположения и специфики экспансированного повтора, а тяжесть течения заболевания определяется длиной экспансии (числом повторов). При тяжелых формах заболевания идентифицируются более длинные экспансии. Впервые динамические мутации были

идентифицированы при *синдроме Мартина-Белл* - сцепленной с полом олигофренией, сочетающейся с макроорхизмом и определенными лицевыми и соматическими аномалиями. При этом заболевании экспансии подвергается CGG-повтор, расположенный в промоторной области гена FRAX. В норме количество CGG триплетов не превышает 40. У больных это число может увеличиваться до 1000, причем, как правило, увеличение происходит в два этапа. Сначала появляется аллель с числом повторов в диапазоне от 40 до 50 - это премутация. Больные, несущие премутацию, имеют очень мягкие клинические проявления синдрома Мартина-Белл. Поэтому их называют нормальными трансмиттерами. Однако у внуков таких больных может наблюдаться тяжелейшая форма олигофрении, так как при наследовании премутации дочерью нормального трансмиттера и ее прохождении через оогенез может происходить дальнейшее достаточно резкое нарастание числа CGG копий до нескольких сотен или даже 1000 триплетов с образованием мутации. Такой характер наследственной передачи синдрома Мартина-Белл получил название парадокса Шермана в честь клинициста, впервые описавшего это явление.

Таким образом, для многих болезней экспансии характерны следующие особенности наследования (1) полудоминантный характер, (2) антиципация - нарастание тяжести течения заболевания в ряду поколений и (3) геномный импринтинг. Увеличение длины CGG-повтора, расположенного в промоторной области, нарушает регуляцию экспрессии гена FRAX и приводит к его частичной или полной инактивации. Совершенно иной механизм патогенетического действия динамических мутаций лежит в основе развития тяжелых нейродегенеративных заболеваний, таких как *хорея Гентингтона* или спиноцеребеллярные атаксии. В этих случаях причиной заболевания являются относительно небольшие экспансии CAG-повторов, локализованных в кодирующих областях соответствующих генов. Если в норме количество копий CAG-повтора в зависимости от заболевания не превышает 20, максимум 40, то у больных оно может достигать от 40 до

60, максимум 80 триплетов. В качестве примера в таблице 1 представлены значения CAG-триплетов в гене хорей Гентингтона в норме, у носителей премутации и у больных.

Таблица 1. Число CAG повторов и риск развития хорей Гентингтона

Число повторов	Риск развития заболевания у обследуемого и его детей
Менее 28	Норма
29 -34	Для обследуемого риска нет, но возможно увеличение числа повторов у детей и возникновение болезни
35 - 39	Возможно позднее развитие болезни
Более 40	Болезнь

CAG-триплет кодирует глутамин. Поэтому в каждом из соответствующих этим генам белков имеется цепочка из последовательно расположенных глутаминов - полиглутаминовый трек. Болезнь развивается тогда, когда длина этого полиглутаминового трека становится больше допустимой нормы. Оказалось, что удлиненные полиглутаминовые треки сами по себе или в составе полипептидных цепей способствуют агрегации белков в нейрональных клетках с образованием нерастворимых комплексов. По мере накопления этих белковых агрегатов происходит гибель нейронов по типу апоптоза - программированной гибели клеток. Этот процесс носит медленно прогрессирующий характер. Клинически нейродеградация проявляется тогда, когда погибает около 70% нейронов определенного типа. Дальнейшее развитие заболевания идет очень быстро, так как в оставшихся 30% нейронах также произошло накопление нерастворимых белковых комплексов, что и приводит к их резкой деградации. Поэтому для всех нейродегенеративных заболеваний, обусловленных удлинением полиглутаминовых треков, характерны поздний дебют и тяжелое течение,

достаточно быстро приводящее к летальному исходу. Заметим, кстати, что хорей Гентингтона может манифестировать не в 40-50 лет, как это считалось ранее, а уже на 2-3-м десятилетии жизни, а в отдельных случаях намного раньше. Приводим следующее наблюдение, связанное с хореей Гентингтона. Пробанд Б-ная С. (родословная на рис.5), 27 лет, обратилась в Лабораторию пренатальной диагностики наследственных заболеваний ИАГ им. Д. О. Отта РАМН (г. Санкт-Петербург) для уточнения диагноза хорей Гентингтона у своего мужа (Ш-2) 29 лет и прогноза состояния дочери (1У-1) 9 лет. Мать (11-3) отца девочки и бабушка (1-1) по отцовской линии страдают хореей Гентингтона. У мужа пробанда с 25 лет наблюдаются гиперкинезы дрожательного типа и отставание психического развития. При молекулярно-генетическом исследовании выяснилось, что муж пробанда от здорового отца получил 16 САG-повторов, а от больной матери - 50. Эти данные четко подтверждают наличие хорей Гентингтона у мужа пробанда (см. табл. 1). Девочка (1У-1) унаследовала от отца нормальное число САG- повторов - 16, но от матери она получила 33 САG-повтора, то есть премутацию. Последнее, к сожалению, не исключает развития заболевания у ее будущих детей, и поэтому при вступлении в брак и беременности ей в обязательном порядке показана пренатальная диагностика хорей Гентингтона у плода. Отметим, что в детском возрасте хорей Гентингтона может протекать в виде эпилептиформноподобных пароксизмов, отставания психического развития и различного типа гиперкинезов. Таким образом, еще совсем недавно считавшаяся геронтологической патологией, хорей Гентингтона может привлекать внимание педиатров. Как мы уже отмечали, заболевание диагностируется пренатально.

## **7. Пренатальная диагностика наследственных заболеваний**

В настоящее время одним из самых приоритетных направлений в медицинской генетике является пренатальная диагностика (ПД) наследственных и врожденных заболеваний. Каждый детский врач должен иметь представление об этом направлении. В задачи ПД входят: (1)

выявление у плода тяжелой наследственной или врожденной патологии; (2) выработка рекомендаций по тактике ведения беременности; (3) медико-генетическое прогнозирование будущего потомства; (4) помощь в проведении новорожденным своевременных профилактических и лечебных мероприятий.

Для непосредственной оценки состояния плода наиболее эффективным и общедоступным методом является *ультразвуковое исследование (УЗИ)*, позволяющее оценивать анатомическое развитие плода. Важно, что ВПР при УЗИ выявляется более чем в 90% случаев. В настоящее время рекомендуется проведение УЗИ 3 раза - в 10-14, 18-22 и 32-34 недели беременности. При первом УЗИ определяется точный срок беременности, размеры плода, наличие грубых пороков развития. На этом сроке можно выявить анэнцефалию - грубейшее нарушение развития головного мозга, отсутствие конечностей и другие грубые аномалии развития. Считается, что почти все анатомические дефекты плода формируются уже к 18-22 неделям. При обнаружении ВПР у плода на любом сроке беременная должна быть направлена в медико-генетический центр, где работают высоко квалифицированные специалисты по выявлению и идентификации ВПР у плода. Данные УЗИ в 32-34 недели беременности имеют значение для тактики ведения родов, указывая положение плода и т.д. В научной литературе нам не удалось обнаружить данных о тератогенном действии УЗИ на плод .

Несмотря на высокую разрешающую способность УЗИ, для большинства наследственных болезней этот метод диагностики оказывается неэффективен и используется *инвазивная* (от латинского слова *invasio* - проникновение) ПД. Инвазивная ПД основана на получении и анализе биологического материала плода - биоптата хориональной оболочки – метод хорионбиопсии, плаценты - плацентобиопсия, амниотической жидкости - амниоцентез и крови из пуповины плода - кордоцентез. С диагностической целью хорионбиопсию проводят с 10 по 14 недели беременности,

плацентоцентез и/или амниоцентез - с 14 по 20, кордоцентез - с 20 недели. Получение плодного материала заключается в следующем. Под контролем ультразвукового сканирования оператор специальной иглой, закрепленной в датчике-фиксаторе, через брюшную стенку проникает в хорион, плаценту, амниотическую полость или в пупочную вену и отсасывает (аспирирует) небольшое количество материала плода. Характер процедуры зависит от срока беременности. При хорион- или плацентобиопсии оператор аспирирует в иглу 15-20 мг ворсинок плодного места или хориона, амниотической жидкости получают не более 10 мл и крови - 1-1,5 мл. Этого материала вполне достаточно для проведения всех необходимых цитогенетических, молекулярных, биохимических и серологических исследований.

Самой распространенной причиной рождения детей с ВПР или с поражением легочной, сосудисто-сердечной и других систем является наличие у беременной *внутриутробных инфекций* бактериального, а чаще вирусного происхождения. По данным ИАГ им. Д. О. Отта РАМН частота генитального хламидиоза у беременных женщин составляет 25%. Риск передачи инфекции ребенку равен 40-70%. Примерно 6-7% новорожденных оказываются инфицированными хламидиями. Это ведет за собой поражение легких (воспаление легких), сердца (миокардит), головного и спинного мозга (менингоэнцефалит) и т.д. Очень серьезным осложнением последнего может быть детский церебральный паралич и/или эпилептическая болезнь. В редких случаях рождение ребенка с серьезными поражениями нервной системы связано с цитомегаловирусной и токсоплазменной инфекциями. Поэтому супруги, планирующие стать родителями, непременно должны обследоваться на наличие генитальных инфекций и при их обнаружении проходить соответствующее лечение. В том случае, если патогенные инфекции обнаружены в периоде беременности, так же показано проведение соответствующей санирующей терапии.

Большую угрозу для здоровья будущего ребенка представляет *краснуха*. В том случае, если женщина перенесла это вирусное заболевание в



первом триместре беременности, риск рождения у нее ребенка с поражением слуха (глухота), зрения (катаракта) и сердца (врожденный порок) - так называемая триада Грэгга, составляет 50%. Этот риск хотя и уменьшается, но остается достаточно высоким в случае заболевания женщины на более поздних сроках беременности: 25% - во втором и 7-10% в третьем триместре беременности. Практически всегда при этом наблюдается поражение головного мозга и отставание психического развития ребенка.

Известно, что все люди делятся на две группы в отношении *резус-принадлежности*. 86% - резус положительные: Rh(+), то есть имеют в крови белок, называемый резус-фактором. Остальные 14% его не имеют и являются резус-отрицательными - Rh(-). В том случае, если у резус-отрицательной женщины муж резус-положительный, то с вероятностью 25-50% и ребенок окажется с положительной резус-принадлежностью и может возникнуть резус-конфликт между плодом и матерью. В крови беременных с Rh(-) могут появиться специфические противорезусные антитела. Через плаценту они попадают в кровь плода и в отдельных случаях накапливаются там в большом количестве. Следствием этого процесса может быть разрушение красных кровяных телец плода и формирование у него гемолитической болезни. Нередко у новорожденных с гемолитической болезнью, вызванной резус-конфликтом, развивается тяжелый детский церебральный паралич с эпилептической болезнью и значительным отставанием психического развития. Для профилактики резус-конфликта и гемолитической болезни у плода женщине с отрицательной резус-принадлежностью при любом внутриматочном вмешательстве во время первой беременности (медицинский аборт, самопроизвольный выкидыш с последующим выскабливанием, роды) показано введение анти-Д-иммуноглобулина. Этот препарат снижает резус-сенсibilизацию беременной, то есть её чувствительность к резус-фактору и соответственно к формированию резусных антител. Женщина с Rh(-) непременно должна

обсудить с акушером-гинекологом проблемы профилактики рождения ребенка с ВПР. В редких случаях конфликт возникает и по АВО системе, но протекает он в значительно более легкой форме, чем при резус-конflikте. Поэтому будущие родители должны знать свою группу крови по Rh и АВО системам.

Такие ВПР плода как анэнцефалия, гидроцефалия (водянка мозга), микроцефалия (маленький головной мозг и мозговой череп), spina bifida и т.д. объединены одним названием - *дефекты зародка нервной трубки* (ДЗНТ). Одной из причин ДЗНТ является дефицит фолиевой кислоты в организме женщины. Поэтому рекомендация, принятая в настоящее время во многих странах мира, предписывает женщинам за 2-3 месяца до предполагаемой беременности начинать прием фолиевой кислоты в дозе не менее 400 мкг в день. В результате отмечается значительное снижение рождения детей с ДЗНТ. При беременности так же показано применение препаратов фолиевой кислоты до 8-10 недель.

*ПД хромосомных болезней* может проводиться на любом сроке беременности по анализу кариотипа плода. С возрастом беременной резко увеличивается риск рождения ребенка с хромосомной патологией. Повышен этот риск и у юных физиологически незрелых беременных. Если у женщин в возрасте до 30 лет вероятность рождения ребенка с хромосомной болезнью составляет в среднем 1 на 1000, то среди 40-летних этот риск возрастает почти в 8 раз. В развитых странах ПД проводится всем женщинам старше 35 лет. Иногда причина рождения ребенка с хромосомной болезнью связана с присутствием сбалансированной хромосомной перестройки (транслокации) у одного из родителей больного. В этом случае при каждой беременности сохраняется высокий риск рождения больного ребенка, достигающий 10%, если сбалансированная транслокация присутствует у матери, и около 3% - при наличии хромосомной перестройки у отца. В подобных семьях обязательно рекомендуется проводить ПД хромосомных

болезней плода и, в первую очередь, синдрома Дауна. Мы уже упоминали, что частота болезни Дауна составляет 1 на 700 новорожденных.

При нормальном кариотипе родителей повторный риск иметь ребенка с синдромом Дауна у женщин, находящихся в возрасте до 35 лет не превышает 1%, после 35 лет и старше он равен популяционному умноженному на два.. Наибольшее количество больных с синдромом Дауна рождается у женщин, находящихся в оптимальном детородном возрасте, так как доля женщин, решающихся завести ребенка в возрасте старше 35 лет, а тем более, старше 40 лет относительно невелика. Поэтому усилия многих специалистов были направлены на разработку простых и безопасных диагностических тестов, позволяющих отбирать для проведения ПД те семьи, в которых риск рождения детей с хромосомной патологией повышен. И такие тесты были найдены, хотя все они не доказывают наличие хромосомной патологии у плода, а формируют группы риска и могут лишь служить показаниями для проведения инвазивной ПД. Оказалось, что плоды с синдромом Дауна характеризуются некоторыми морфологическими особенностями (такими как отсутствие назальной косточки и утолщение воротникового пространства), которые могут быть выявлены при проведении УЗИ на сроке 10-14 недель беременности.

Кроме того, при подобной патологии плода в крови беременной женщины могут наблюдаться количественные изменения некоторых белков. Беременным проводится биохимический скрининг по исследованию уровня сывороточных маркеров беременной как в первом, так и во втором триместрах беременности

В первом триместре информативным является, ассоциированный с беременностью белок-А и свободная бетасубъединица хорионического гонадотропина (ХГ). Во многих лабораториях проводится биохимический скрининг по определению содержания альфафетопротеина (АФП) и хорионического гонадотропина (ХГ) в крови беременных на сроке 15-18 недель с целью выявления женщин, имеющих повышенный риск рождения

ребенка с хромосомными болезнями (синдром Дауна и Эдвардса), а так же с ДЗНТ. Оказалось, что при синдроме Дауна у плода уровень АФП в крови беременной ниже в 2 и более раз. При анэнцефалии, открытой spina bifida, дефектах передней брюшной стенки (омфалоцеле, гастрошизисе, гидронефрозе и т.д.) уровень АФП в 3 и более раз повышен по сравнению с нормой. Следует помнить, что риск повторного рождения ребенка с ДЗНТ составляет от 2-5% (после рождения одного больного ребенка) до 15-20% (после рождения трех больных детей). Отметим, что при наличии синдрома Эдвардса у плода резко снижен уровень ХГ. Поэтому семьи, в которых наблюдались подобные отклонения, должны проходить медико-генетическое консультирование и более тщательное биохимическое и ультразвуковое исследования.

Таким образом, проведение в указанные выше сроки массовых УЗИ и соответствующих биохимических скринингов беременных женщин позволяет выявить до 90% плодов с синдромом Дауна. Для точного расчета риска синдрома Дауна по показателям указанных выше белков в крови беременной разработаны и широко применяются специальные компьютерные программы. При риске синдрома Дауна 0,28% и выше рекомендуется применение инвазивной ПД с целью кариотипирования плода. Показаниями для проведения инвазивной *ПД хромосомных болезней* являются следующие: (1) возраст беременной 35 лет и старше; (2) наличие при предыдущей беременности ребенка (или плода) с хромосомной болезнью; (3) наличие у кого-либо из супругов или их родственников хромосомных перестроек; (4) наличие при предыдущей беременности ребенка (или плода) с множественными ВПР (у таких плодов более чем в 13% случаев встречаются хромосомные аномалии); (5) наличие ультразвуковых маркеров хромосомных болезней у плода; (6) риск у плода хромосомной патологии, в первую очередь синдрома Дауна 0,28% и выше по результатам исследования маркерных сывороточных белков в крови матери; (7) применение женщиной или ее супругом фармакологических

препаратов цитостатического действия или курсов рентгенотерапии незадолго до наступления беременности.

*ПД моногенных болезней.* Многие моногенные заболевания относятся к классу тяжелых неизлечимых болезней, и потому предотвращение рождения больных детей с использованием ПД является единственным методом их профилактики. Если в семье уже имеется больной с моногенной патологией, то чаще всего при всех последующих беременностях будет сохраняться высокий риск повторного рождения больного ребенка. Этот риск определяется типом наследования заболевания и рассчитывается врачом-генетиком. Ряд доминантных заболеваний развиваются только во взрослом состоянии и даже на 4-5-ом десятилетии жизни. В этих случаях вопрос о необходимости проведения ПД не является однозначным и в значительной степени зависит от тяжести течения патологии и сроков ее дебюта. Основным универсальным методом *ПД моногенных заболеваний* является молекулярно-генетическое тестирование или ДНК-диагностика мутаций у плода. Перед проведением ПД необходимо обследование каждого из родителей, а также больного ребенка в семье (если он имеется) с целью молекулярной идентификации мутаций и определения возможности и условий проведения ПД. Для проведения ДНК-диагностики достаточно получения от 1 до 5 мл венозной крови в специальные пробирки с ЭДТА от каждого из обследуемых членов семьи. Подобный анализ лучше всего проводить до наступления беременности с целью оптимизации конкретной тактики инвазивной ПД. После этого семья может планировать свою беременность. Заметим, что при некоторых наследственных заболеваниях, таких, в первую очередь, как муковисцидоз и фенилкетонурия, в качестве материала для молекулярной идентификации мутаций у больного и его родителей могут быть использованы высушенные на фильтровальной бумаге пятна крови. В настоящее время у нас в стране с использованием молекулярных методов проводится ПД более 100 наследственных заболеваний. Нельзя не отметить, что ряд молекулярно-генетических

диагностических исследований можно проводить по секционным материалам. ДНК можно выделять из биологических образцов, помещенных в парафиновые блоки или на стекла для гистологических исследований.

Следует отметить, что используя методы вспомогательных репродуктивных технологий, методы экстракорпорального оплодотворения в частности, реально проведение диагностики хромосомных и ряда моногенных заболеваний в клетках зародыша еще в доимплантационном периоде, то есть вне организма женщины.

Все семьи, в которых имеются дети с наследственными заболеваниями, должны проходить *медико-генетическое консультирование*. Это касается не только хромосомной и моногенной патологии, но и болезней с неясным типом наследования, имеющих в своей основе наследственную предрасположенность. Так, например, частота повторного рождения больного ребенка с детским церебральным параличом при исключении родовой травмы составляет 2-3%; с эпилепсией – 3-12%; с судорогами в детском возрасте, заканчивающимися летальным исходом – 10%; с тяжелой недифференцированной умственной отсталостью - 2,5 – 5%; с шизофренией - 10%, если болен один из родителей и 40%, если больны оба родителя; с аффективными психозами - 5 – 10%.

#### **8. Показания для направления на консультацию к врачу-генетику**

Мы полагаем, что всем супругам, независимо от возраста, планирующим расширение семьи, показана консультация врача-генетика, Это необходимо для оценки прогноза здоровья будущего потомства и составления плана всех необходимых мероприятий, способствующих благоприятному конечному результату – рождению здорового ребенка.

В особенности такая консультация специалиста по вопросам генетики нужна членам семьи, в которой есть или были больные с тяжелыми инвалидизирующими заболеваниями центральной нервной, опорно-двигательной и других систем организма, хромосомными или моногенными заболеваниями, врожденными пороками развития. Сказанное справедливо и

для плода, у которого были выявлены различные дефекты и они стали причиной прерывания беременности женщины. Предположение о возможности у ребенка наследственного заболевания, то есть генетически обусловленного нарушения углеводного, жирового или водно-солевого обмена, вероятности наличия хромосомной болезни является основанием для обращения к помощи врача-генетика.

Показанием для консультации врача-генетика является бесплодие супругов, два и более выкидышей или замершие беременности в первом ее триместре, так как примерно в 2-3% случаев в основе этих состояний лежат генетические нарушения, в частности, носительство сбалансированных хромосомных перестроек. Зарегистрированное носительство хромосомных аномалий у кого-либо из супругов так же является основанием для консультации врачом-генетиком. Все беременные в возрасте 35 лет и старше при первом же обращении к врачу по поводу беременности должны быть направлены в медико-генетический кабинет (отделение, центр). Известно, что в этом возрасте риск рождения больного синдромом Дауна и другими хромосомными болезнями значительно выше, чем у беременных до 35 лет.

## **9. Заключение**

Будущее медицины немыслимо без ее интеграции с генетикой. В этой небольшой работе мы попытались изложить основные положения, касающиеся классификации наследственных заболеваний, типах наследования, основах медико-генетического консультирования и профилактики врожденной и наследственной патологии, которая проводится на базе пренатальной диагностики. Эти знания необходимы любому врачу, особенно детскому. В работе представлены краткие сведения о наиболее часто встречающихся наследственных патологиях и приведен перечень показаний для направления пациента на консультацию к врачу-генетику. И если наш читатель запишет в свою записную книжку адрес ближайшей медико-генетической консультации (кабинета), и, не сумев решить вопросы самостоятельно, найдет необходимым направить к узкому специалисту -

врачу-генетику, маму с больным ребенком или супругов – будущих родителей, то будем считать, что он и есть современный эрудированный детский врач, каковым и должен быть выпускник Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии.

### **Рекомендуемая литература**

Бочков Н.П. Клиническая генетика. Учебник. – М.: ГЭОТАР-мед., 2002.

Вахарловский В.Г. Наследственные заболевания с умственной отсталостью/ Детская психиатрия. Учебник / Под ред. Э.Г.Эйдемиллера.-СПб.: Питер.2005, стр.478-495.

Вахарловский В.Г., Баранов В.С. Наследственные болезни и дородовая диагностика.-СПб.: Знание. ИВЭСЭП. 2003. – 48 с.

Гинтер Е. К. Медицинская генетика: Учебник, - М.: Медицина, 2003. – 448 с.

Горбунова В.Н. Молекулярные основы медицинской генетики.- СПб.: «Интермедика», 1999.-209 с.: ил.

Горбунова В.Н. Что вы знаете о своем геноме? – СПб. «Интермедика». 2001.-143 с.:ил.

Иванов В. И., Барышникова Н. В., Билева Дж. С., Дадали Е. Л., Константинова Л. М., Кузнецова О. В., Поляков А. В. Генетика. Учебник для вузов/ Под ред. акад. В. И. Иванова.-М.: ИКЦ «Академкнига», 2006.- 638 с.: ил.

Назаренко С.А., Саженова Е.А. Однородительские дисомии и болезни геномного импринтинга (наследственность и здоровье). Учебно-методическое пособие / Под ред. В.П.Пузырева. Томск, Печатная мануфактура, 2004.

Пренатальная диагностика наследственных и врожденных болезней / Под ред. акад. РАМН Э. К. Айламазяна, чл.-корр. РАМН В. С. Баранова.- М.: МЕДпресс-информ, 2006.-416 с.: ил.



# Иллюстрации к тексту

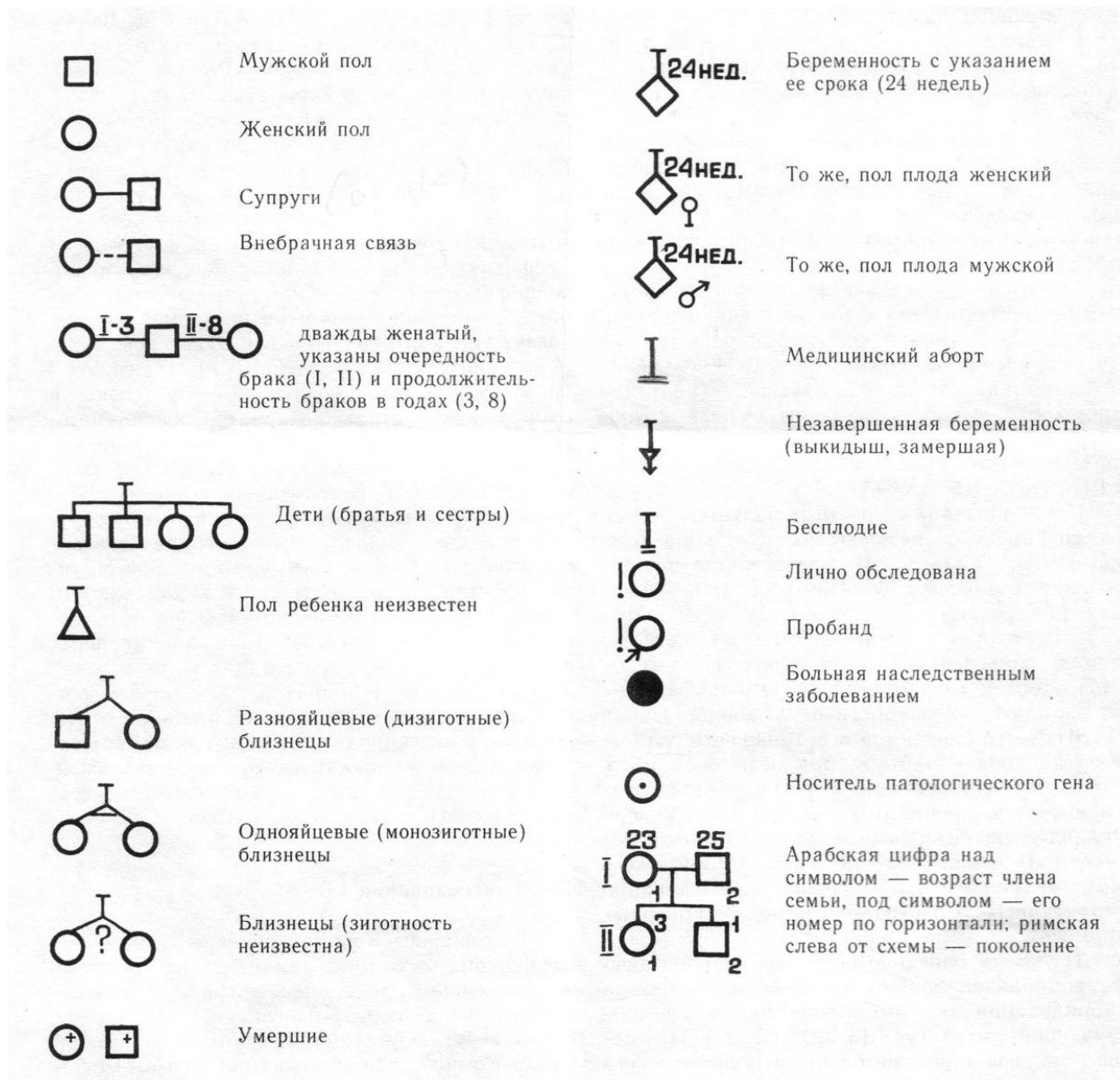


Рис.1. Символы, применяющиеся при составлении родословной.

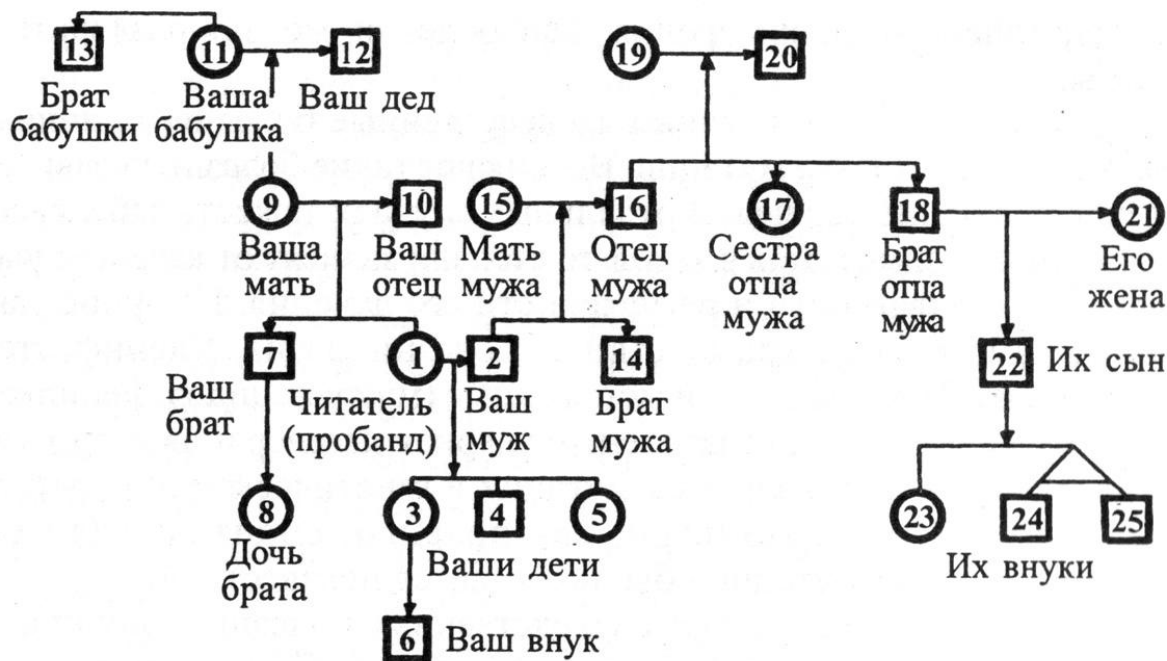


Рис.2. Примерная схема (порядок) составления родословной.

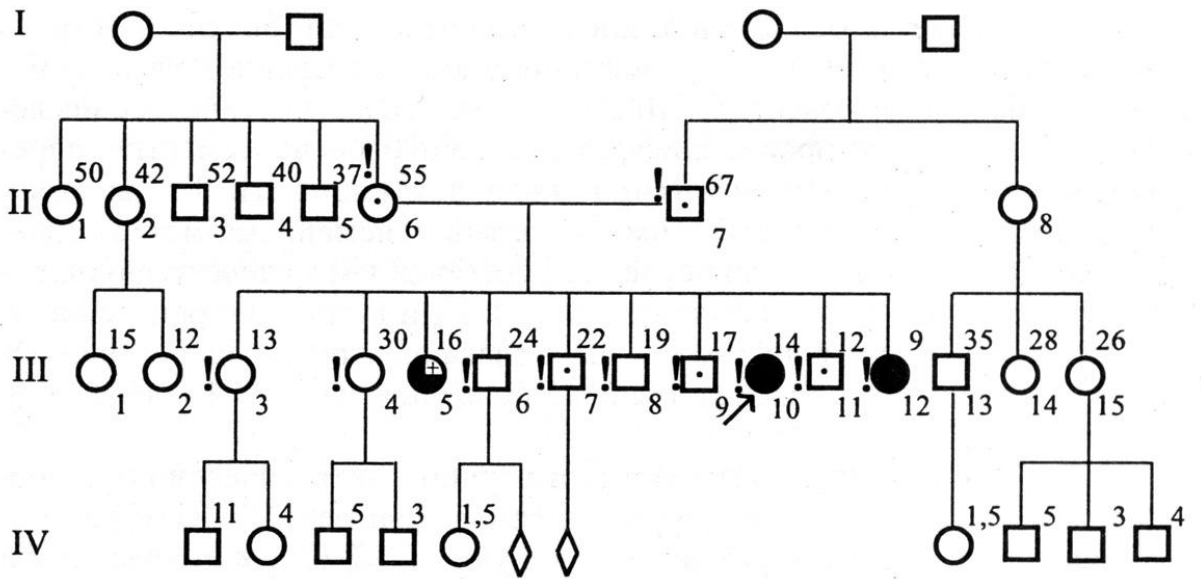


Рис.3. Родословная А-й (III<sub>10</sub>), 14 лет, больной гепатолентикулярной дегенерацией (болезнью Вильсона-Коновалова).

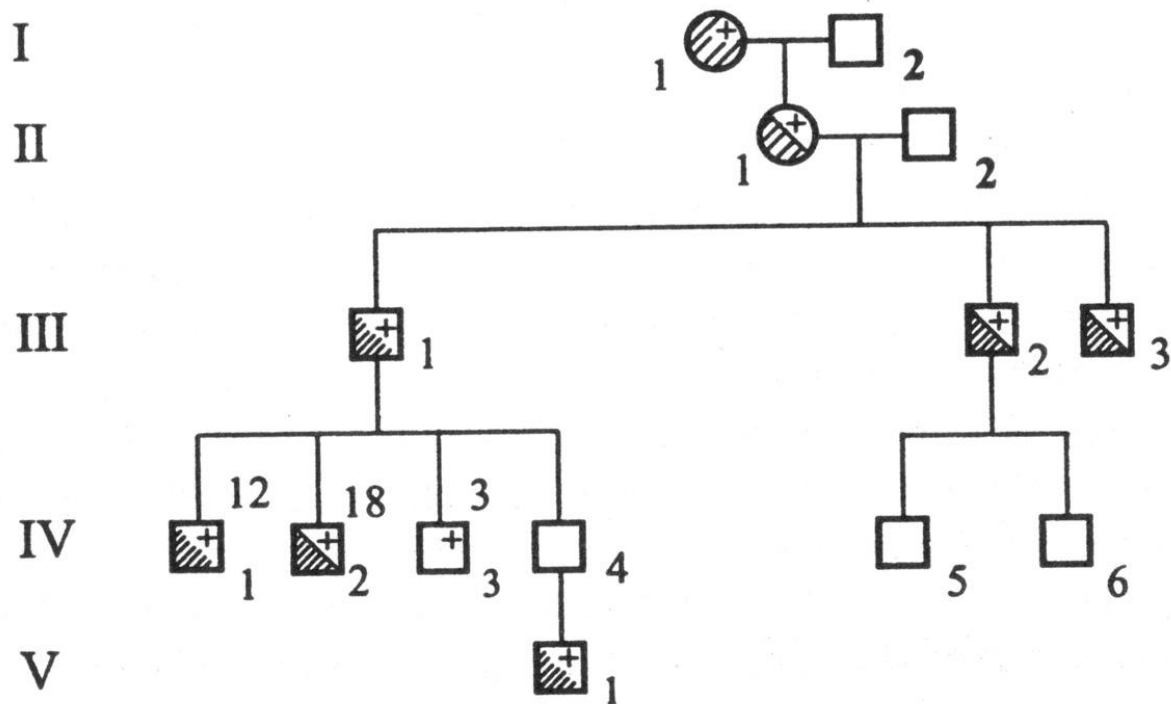


Рис.4. Родословная А. Линкольна (III<sub>1</sub>).

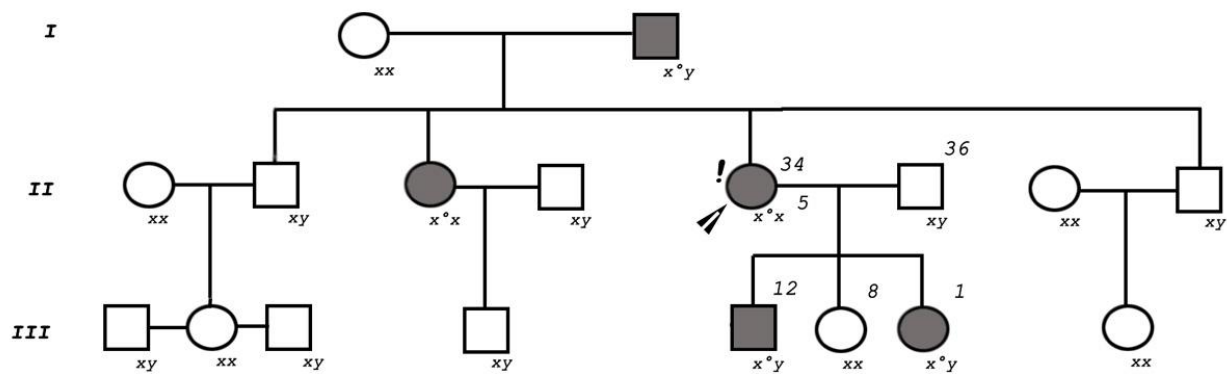


Рис.5. Родословня К-й (II<sub>5</sub>), 34 лет, страдающей витамин-Д-резистентным рахитом (X° - мутантная хромосома).

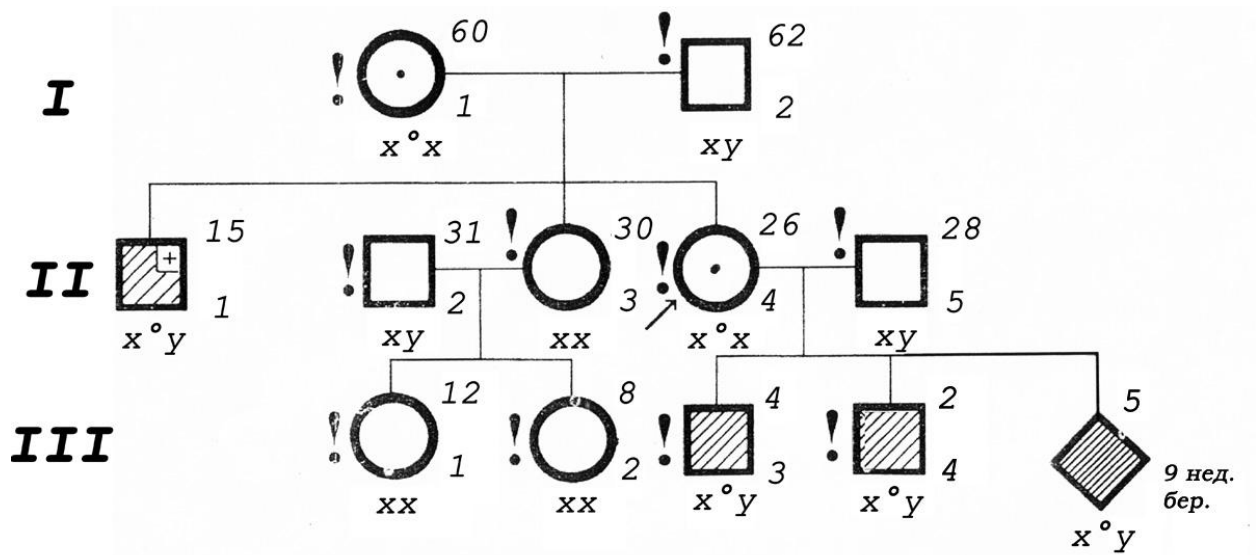


Рис.6. Родословная пробанда М-ой (II<sub>4</sub>), 26 лет, сыновья (III<sub>4</sub> и II<sub>2</sub>) которой страдают миодистрофией Дюшенна; у плода (III<sub>5</sub>) также выявлено это заболевание.  
(X° - мутантная X хромосома)

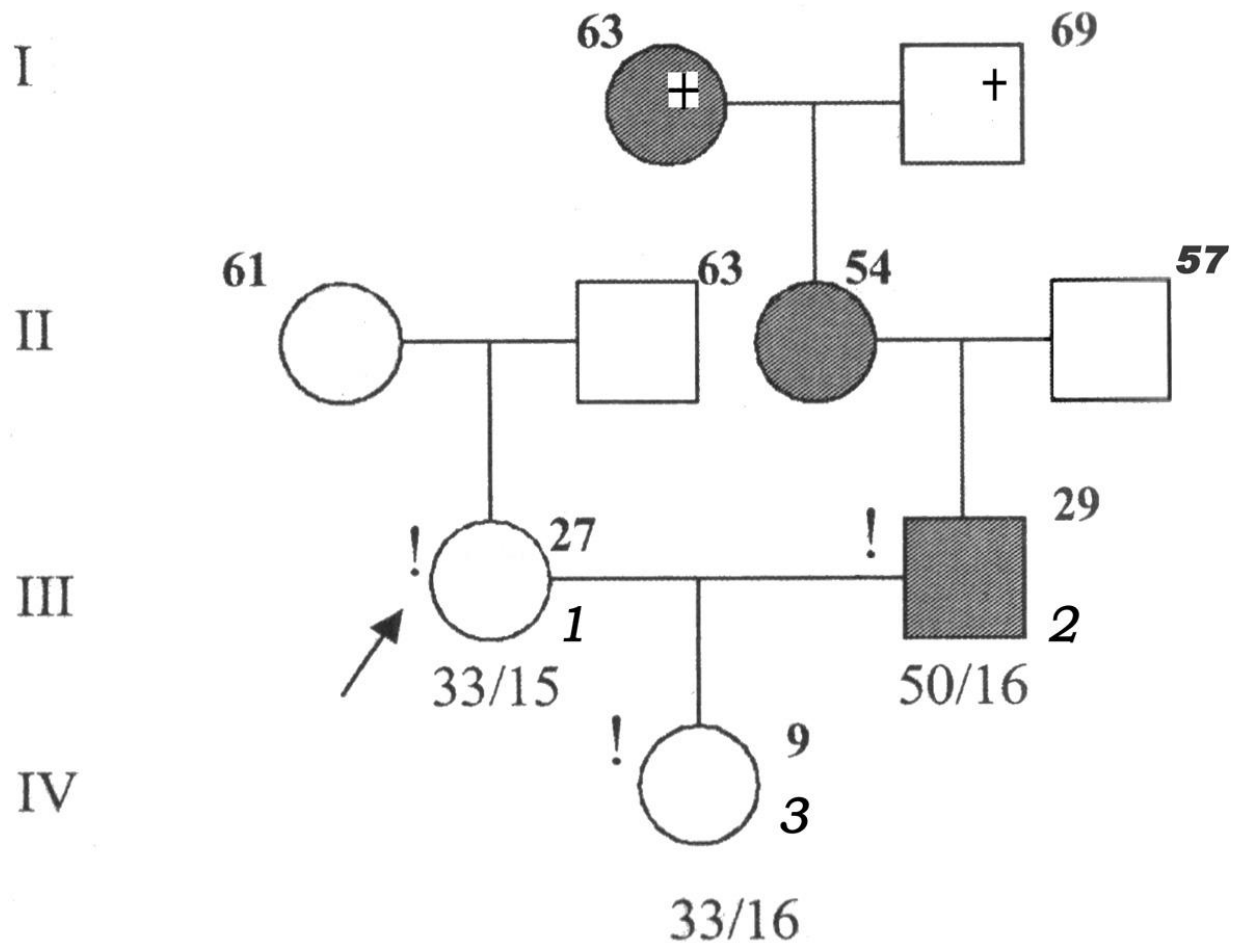


Рис.7. Родословная пробанда В-й (III<sub>1</sub>), 27 лет, муж (III<sub>2</sub>) которой болен хореей Гентингтона.