

П.Ф. Литвицкий

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Российская Федерация

Наследственность, изменчивость и патология. Часть 2

Контактная информация:

Литвицкий Петр Францевич, член-корреспондент РАМН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патофизиологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119992, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, тел.: (495) 708-34-81

Статья поступила: 15.09.2012 г., принята к печати: 05.10.2012 г.

Во второй части лекции «Наследственность, изменчивость и патология» обсуждаются современные сведения об аномалиях половых хромосом, о болезнях с наследственным предрасположением, врожденных пороках развития, методах диагностики, лечения и профилактики наследственных форм патологии. В конце лекции приведены тесты и ситуационные задачи для оценки уровня усвоения ее материала, а также варианты ответов на них.

Ключевые слова: болезни с наследственным предрасположением, врожденные пороки развития, диагностика, лечение и профилактика наследственных форм патологии.

(Вопросы современной педиатрии. 2012; 11 (5): 70–78)

70

АНОМАЛИИ ПОЛОВЫХ ХРОМОСОМ

Нарушение расхождения половых хромосом приводит к образованию аномальных гамет: у женщин — XX и O (в последнем случае гамета не содержит половых хромосом); у мужчин — XY и O. При слиянии половых клеток в подобных случаях возникают количественные нарушения половых хромосом. При болезнях, вызванных дефицитом или избытком X-хромосом, нередко наблюдается мозаицизм (табл., рис. 1).

Синдром Клайнфельтера

Частота синдрома — 2–2,5 на 1000 новорожденных мальчиков. В кариотипе могут присутствовать разнообразные цитогенетические варианты (47, XXУ; 48, XXXУ; 49, XXXХУ и др.). Чаще встречается классический вариант 47, XXУ.

Патология проявляется высоким ростом, непропорционально длинными конечностями, отложением жира по женскому типу, евнухоидным телосложением, скудным оволосением, гинекомастией, гипогенитализмом, бесплодием (в результате нарушения сперматогенеза, снижения продукции тестостерона и увеличения продукции женских половых гормонов), снижением интеллекта

(чем больше в кариотипе добавочных хромосом, тем более выражено).

Лечение патологии мужскими половыми гормонами направлено на коррекцию вторичных половых признаков. Однако и после терапии больные остаются бесплодными.

Синдромы полисомии X

Трисомия X

Наиболее частым синдромом из группы полисомий X является синдром трисомии X (47, XXX), частота — 1 на 1000 новорожденных девочек; кариотип — 47, XXX; пол — женский; фенотип — женский. Обычно физическое и психическое развитие у женщин с этим синдромом не имеет отклонений от нормы.

Синдром Шерешевского–Тернера

Частота синдрома в среднем составляет 1 на 3000 новорожденных девочек; кариотип — 45, XO. Встречаются и другие варианты (например, изохромосома длинного плеча X — Xqі, делеция короткого плеча — Xp-, делеция длинного плеча — Xq-). Заболевание характеризуется низким ростом, короткой шеей с избыт-

P.F. Litvitskiy

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Russian Federation

Hereditary, variability and pathology. Part 2

The modern data on sex chromosomes anomalies, diseases with hereditary predisposition, congenital malformations and methods of diagnostics, treatment and prophylaxis of hereditary disorders are discussed in the second part of the lecture «Hereditary, variability and pathology». There are tests and situational tasks with the variants of answers for evaluation of received knowledge at the end of the article.

Key words: diseases with hereditary predisposition, congenital malformations, diagnostics, treatment and prophylaxis of hereditary disorders.

(Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2012; 11 (5): 70–78)

Таблица. Возможные наборы половых хромосом при нормальном и аномальном течении первого мейотического деления

Гаметы	X	O	XX
X	XX Норма	XO синдром Шерешевского–Тернера	XXX Полисомия X
Y	XY Норма	–	XXY Синдром Клайнфельтера
O	XO Синдром Шерешевского–Тернера	–	–
XY	XXY Синдром Клайнфельтера	–	XXXY Синдром Клайнфельтера

ком кожи или крыловидной складкой, широкой, часто деформированной грудной клеткой, деформацией локтевых суставов, недоразвитием первичных и вторичных половых признаков, бесплодием. У новорожденных почти во всех случаях наблюдается лимфатический отек кистей и стоп. Раннее лечение женскими половыми гормонами может оказаться эффективным.

БОЛЕЗНИ С НАСЛЕДСТВЕННЫМ ПРЕДРАСПОЛОЖЕНИЕМ

Болезни с наследственным предрасположением также называют многофакторными, поскольку их возникновение определяется взаимодействием наследственных и средовых факторов. В основе предрасположенности к болезням находится генетическое разнообразие (генетический полиморфизм) популяций по ферментам, структурным, транспортным белкам, антигенным системам и т.д.

Количественную оценку вклада наследственного и средового фактора в возникновение болезней с наследственным предрасположением осуществляют по специальным формулам. Наиболее адекватен расчет коэффициента наследуемости (H) и роли средовых факторов (E, от англ. environment — окружающая среда) по формуле, предложенной Хольцингером:

$$H = \frac{K_{мз} - K_{дз}}{100 - K_{дз}} \times 100\%,$$

где 100 — межцифровое $K_{дз}$; $K_{мз}$ — процентное выражение конкордантных по данному признаку (болезни) в данной выборке монозиготных близнецов (по отношению ко всей их популяции); $K_{дз}$ — процентное выражение конкордантности по данному признаку (болезни) в данной выборке дизигот по отношению ко всей популяции близнецов.

С учетом коэффициента Хольцингера можно рассчитать роль факторов окружающей среды в возникновении любой патологии:

$$\text{Коэффициент } E = E - H.$$

Частота болезней с наследственным предрасположением достигает более 90% от всех неинфекционных форм патологий. К таким болезням относятся ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, бронхиальная астма, ряд психических заболеваний, сахарный диабет, ревматические болезни, язвенная болезнь желудка, врожденные пороки развития (ВПР) и мн. др.

Виды многофакторных болезней

Болезни с наследственным предрасположением дифференцируют на группы в зависимости от числа генов, определяющих предрасположенность: на моно- и полигенные.

Моногенные заболевания

Моногенные болезни с наследственным предрасположением вызваны одним мутантным геном и возникают при действии конкретного (часто специфического) и обязательного фактора внешней среды. К разрешающим факторам относят загрязнение среды (химическими соединениями, пылевыми частицами), пищевые вещества и добавки, лекарственные средства. Примерами могут служить:

- непереносимость лактозы (при мутантной форме гена лактазы употребление молока приводит к развитию кишечного дискомфорта и поноса);
- поражение периферических нервов (проявляющееся невритами при введении пациенту изониазида у гомозигот по мутантному аллелю гена, регулирующего реакцию ацетилирования этого противотуберкулезного препарата).

Полигенные болезни

Предрасположенность к развитию полигенных болезней определяется взаимодействием нормальных и/или измененных (мутировавших) генов. Каждый из них по отдельности не приводит к развитию заболевания. Индивид с такой комбинацией генов достигает «порога возникновения» болезни и заболевает. Порог может быть преодолен под действием определенного фактора окружающей среды.

Характеристика многофакторных болезней

Наследование многофакторных болезней не соответствует менделевским закономерностям. Патогенез болезней с наследственным предрасположением зависит от удельного вклада генетических и средовых факторов. Эта зависимость различна как для разных заболеваний, так и для каждого человека в отдельности. Именно полиморфизм создает основу для предрасположенности организма к той или иной патологии.

Многофакторные болезни возникают в результате взаимодействия предрасположенного организма с комплексом неблагоприятных факторов внешней среды. Чем выше генетическая предрасположенность организма (т.е. чем ближе к «порогу возникновения» болезни он находится), тем менее интенсивным и дли-

тельным должно быть воздействие средового фактора для запуска патологического процесса, заболевания или состояния.

Для многофакторных болезней характерно наличие большого числа клинических вариантов. Они образуют ряд переходных состояний: от минимальных, клинически стертых форм до тяжелых проявлений. При болезнях с наследственным предрасположением наблюдается более высокая конкордантность по заболеванию у монозиготных близнецов в сравнении с дизиготными.

Врожденные пороки развития

ВПР, включая аномалии развития, дисплазии и стигмы дизэмбриогенеза, а также причины их появления изучает **тератология**.

Механизм формирования ВПР в ходе внутриутробного развития называют **тератогенезом**, а термин «**тератоген**» означает фактор, вызвавший ВПР. Большинство ВПР обусловлено воздействием факторов внешней среды, генетическими дефектами или их сочетанием. В ряде случаев не удается установить причину ВПР (спорадические заболевания). Число новорожденных с ВПР составляет 2–3% от общего числа детей, родившихся живыми.

Причины ВПР многочисленны. Они могут быть инициированы вирусной инфекцией (краснуха, цитомегаловирусная и герпетическая инфекции), токсоплазмозом, сифилисом, радиацией, лекарственными средствами, наркотическими веществами, химическими факторами окружающей среды, болезнями матери и т.д. Восприимчивость к действию тератогенов зависит от стадии развития. Риск возникновения ВПР особенно велик в периоды эмбрио- и органогенеза.

Причины врожденных пороков развития

Тератогенные воздействия. Тератогенными считают такие средовые факторы, которые нарушают развитие эмбриона и/или плода, оказывая свое действие во время беременности. Около 10% всех ВПР обусловлено влиянием факторов внешней среды. Эффект тератогенов обусловлен воздействием на гисто- и органогенез, рост и развитие плода.

Генетические факторы могут приводить как к единичным ВПР, так и к развитию различных синдромов.

Спорадические заболевания часто оказываются следствием нарушения эмбрионального развития или патологического течения беременности (например, при окклюзии кровеносных сосудов). Некоторые врожденные аномалии могут возникать в результате спонтанной доминантной мутации соматических клеток, либо приводящей к летальному исходу, либо оказывающей воздействие на репродуктивную функцию и не передающейся потомству.

Факторы риска развития ВПР подразделяют на эндо- и экзогенные (средовые). Среди **эндогенных факторов риска** ВПР выделяют мутагены, эндокринные и метаболические заболевания матери, аномалии половых клеток, возраст родителей.

Мутагены могут вызвать изменения генетического аппарата. На долю генных и хромосомных мутаций приходится более 30% всех ВПР. **Генные мутации** являются

причиной порядка 20% ВПР (например, расщелины губы и неба как одно из клинических проявлений синдрома Ван дер Вуда). **Хромосомные мутации** обуславливают развитие примерно 10% ВПР (например, пороки сердца при синдроме Дауна).

Эндокринные заболевания и метаболические расстройства в организме матери нарушают развитие органов плода или приводят к самопроизвольным абортam. Наиболее часто ВПР наблюдают при сахарном диабете, вирилизирующих опухолях половых желез и коры надпочечников, фенилкетонурии.

При аномалиях половых клеток (результат нарушения спермато- и/или овогенеза) возникают анеу- и триплоидии.

Возраст родителей — важный фактор риска ВПР. Установлена прямая зависимость между повышением частоты некоторых ВПР (например, расщелины губы и неба) и аутосомно-доминантными наследственными заболеваниями (например, ахондроплазиями) с увеличением возраста отца. ВПР дыхательной системы чаще отмечают у детей юных матерей. У матерей старших возрастных групп повышена частота рождения детей с геномными мутациями (классический пример — значительное увеличение числа случаев трисомий, в т.ч. синдрома Дауна).

Экзогенные факторы риска. На долю средовых факторов риска приходится около 10% всех ВПР. Природа экзогенных факторов риска может быть физической, химической, биологической и сочетанной.

Физические воздействия: радиационные, вибрационные, шумовые, температурные, механические — значимые факторы развития ВПР. Из механических факторов большое клиническое значение имеют амниотические сращения, маловодие и миомы матки. Амниотические сращения (тяжи Симонара) могут приводить к перетяжкам на конечностях, вызывая гипоплазию их дистальных отделов или ампутацию. Маловодие может обусловить развитие ВПР конечностей, гипоплазии нижней челюсти и др. Крупные миомы препятствуют нормальному росту и развитию эмбриона или плода. **Химические агенты** — одна из наиболее частых причин ВПР. Так, некоторые лекарственные средства (например, антиконвульсант гидантоин) вызывают развитие расщелины губы и неба, микроцефалию, гипоплазию ногтей и концевых фаланг пальцев, деформацию носа; транквилизатор талидомид может обусловить ВПР верхних и нижних конечностей (вплоть до амелии), расщелину губы и неба. Химические вещества, применяемые в быту и промышленности (например, продукты метаболизма этанола), могут стать причиной алкогольной эмбрио- или фетопатии; бензин, бензол, фенол, соли тяжелых металлов обладают эмбриотоксическими свойствами. **Биологические факторы** (к примеру, вирус краснухи, цитомегаловирус) нередко вызывают поражение центральной нервной системы, ВПР органов зрения и слуха. **Сочетанные воздействия** как результат совместного потенцирующего влияния генетических и средовых факторов нередко обуславливают ВПР. Их доля среди всех причин составляет примерно 50%. При этом каждый фактор в отдельности может и не вызвать ВПР.

Виды врожденных пороков развития

В зависимости от срока беременности при воздействии повреждающих факторов выделяют гамето-, бласто-, эмбрио- и фетопатии (рис. 2). **Гаметопатии** — ВПР, являющиеся результатом воздействия повреждающих факторов на половые клетки (например, это все ВПР, вызываемые мутациями в половых клетках).

Бластопатии развиваются вследствие поражения бластоцисты — зародыша первых 15 сут после оплодотворения (до завершения формирования зародышевых листков). Исходом бластопатий являются, например, двойниковые пороки (сросшиеся близнецы), циклопия (наличие одного или двух глазных яблок в единственной орбите по срединной линии лица).

Эмбриопатии — результат воздействия тератогенного фактора на эмбрион в период с 16-го дня до 8–9-й нед гестации. К этой группе относятся талидомидные, диабетические, алкогольные и некоторые медикаментозные эмбриопатии, а также ВПР, развившиеся под влиянием вируса краснухи.

Фетопатии — следствие повреждения плода от 9-й нед гестации до момента рождения. К фетопатиям относятся, например, крипторхизм, открытый боталлов проток или пренатальная гипоплазия какого-либо органа или плода в целом.

Категории врожденных пороков развития

Наиболее часто встречающиеся разновидности ВПР представлены на рис. 3. **Агенезия** представляет собой отсутствие органа (например, тимуса, почки, глаз). **Аплазия и гипоплазия** — отсутствие или значительное уменьшение органа при наличии его сосудистой ножки и нервов (например, одной почки, селезенки, легкого, конечности, кишечника). **Атрезия** характеризуется отсутствием канала или естественного отверстия (к примеру, атрезия наружного слухового прохода, пищевода, ануса). **Гетеротопия** — это перемещение клеток, тканей или части органа в другую ткань или орган (например, клеток поджелудочной железы в дивертикул Меккеля, хромаффинных

клеток в ткань легких). **Персистирование** — сохранение эмбриональных структур, исчезающих в норме к определенному этапу развития (к примеру, открытый артериальный проток у годовалого ребенка, крипторхизм). **Стеноз** выражается в сужении просвета отверстия или канала (например, клапанного отверстия сердца, привратника желудка, фрагмента кишечника). **Удвоение** (утроение) характеризуется увеличением числа органов или их части (к примеру, удвоение матки, мочеточников). **Эктопия** — это необычное расположение органа (например, почки — в малом тазу, сердца — вне грудной клетки).

Механизмы развития врожденных пороков

Механизмы формирования ВПР заключаются в искажениях межмолекулярных и межклеточных взаимодействий, а также в нарушениях морфогенетических процессов.

Расстройства межмолекулярных и межклеточных взаимодействий инициируют расстройства синтеза биологически активных веществ (гормонов, цитокинов и др.), структуры белков (например, ферментов или компонентов мембран), энергетического обеспечения реакций метаболизма и жизненно важных процессов, искажающих дифференцировку и функции клеток, тканей и органов.

Нарушения морфогенетических процессов (пролиферация, миграция, дифференцировка и гибель клеток) приводят к аплазии или гипоплазии органа или его части, задержке слияния эмбриональных структур (например, к образованию расщелины неба, губы, спинномозговым и черепно-мозговым грыжам), персистированию эмбриональных структур, атрезии и гетеротопии и т. д. (см. подраздел «Категории врожденных пороков развития»).

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ФОРМ ПАТОЛОГИИ

Ниже коротко охарактеризованы цели и возможности клинко-синдромологического и клинко-

Рис. 1. Виды хромосомных болезней

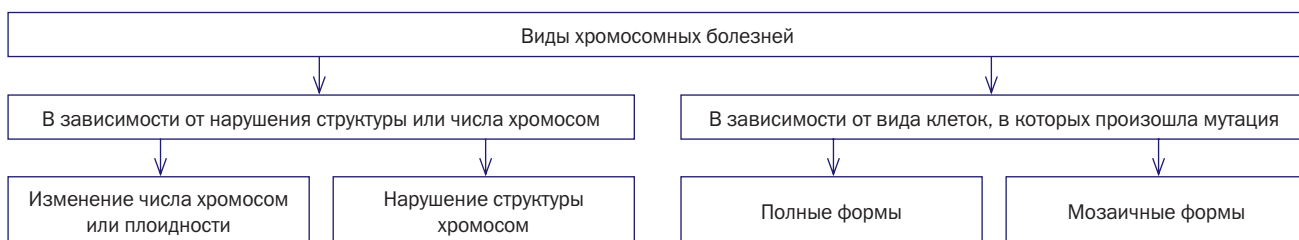


Рис. 2. Виды врожденных пороков

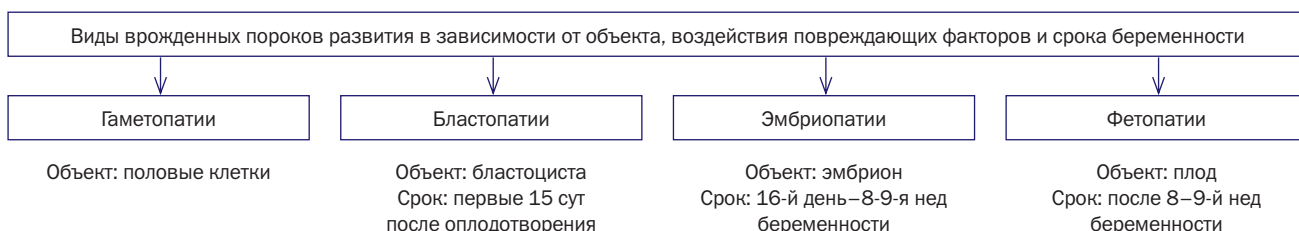
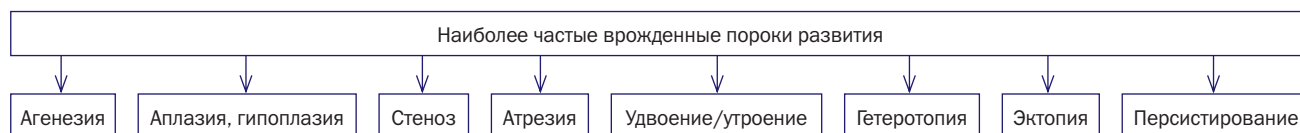


Рис. 3. Наиболее частые разновидности врожденных пороков развития

генеалогического метода, а также методов цитогенетической, биохимической и молекулярной диагностики.

Клинико-синдромологический метод позволяет обнаруживать морфологические, биохимические и функциональные признаки наследственных форм патологии (например, дефицит плазменного фактора VIII при подозрении на гемофилию А; кариотип 45, X0 при подозрении на синдром Шерешевского–Тернера; поражения скелета, сердечно-сосудистой системы и глаз при подозрении на синдром Марфана).

Клинико-генеалогическим методом выявляют патологические признаки и прослеживают особенности их передачи в поколениях при составлении родословной. Цель данного метода:

- установить закономерности наследования признака — определить тип наследования (доминантное, рецессивное, ауто- или гоносомное);
- установить носителей гена, вызывающего развитие болезни; оценить пенетрантность (частоты проявления) гена;
- определить генетический риск (вероятность рождения больного ребенка).

Составление родословной начинают со сбора сведений о семье консультирующегося или пробанда. Консультирующимся называют лицо, обратившееся к врачу, или первое лицо, попавшее в поле зрения исследователя. Пробанд — больной или носитель изучаемого признака. Во многих случаях консультирующийся и пробанд являются одним и тем же лицом. Детей одной родительской пары называют сибсами (братья и сестры). Семей в узком смысле обозначают родительскую пару и их детей, но иногда и более широкий круг кровных родственников, хотя в последнем случае лучше применять термин «род».

Близнецовый метод основан на сравнительном анализе частоты встречаемости определенного признака в разных группах близнецов, а также на сопоставлении с партнерами монозиготных пар между собой и общей популяцией. Идентичность близнецов по анализируемому признаку обозначают как конкордантность, а отличие — как дискордантность. Роль наследственности и факторов среды в возникновении патологии у близнецов оценивают по специальным формулам.

Цитогенетическая диагностика основана на микроскопическом изучении хромосом с целью выявления структурных нарушений в хромосомном наборе (кариотипирование). В качестве материала используют тканевые культуры с большим числом делящихся клеток, чаще лимфоциты периферической крови. Хромосомы на стадии метафазы изучают при помощи специальных методов окрашивания и составляют идиограммы (систематизированные кариотипы с расположением хромосом от наибольшей к наименьшей), что позволяет обнаруживать геномные и хромосомные мутации.

Биохимическая диагностика базируется на изучении биохимических показателей, отражающих сущность болезни (например, активность ферментов, наличие патологических метаболитов, концентрация компонентов ферментативной реакции). Объектами исследования являются метаболиты биологических жидкостей и клеток (например, фенилаланин при фенилпировиноградной олигофрении; кетоновые тела при сахарном диабете), аномальные белки (например, гемоглобин при гемоглобинопатиях), дефектные ферменты (например, холинэстераза, глутатион-пероксидаза, каталаза).

При помощи методов молекулярной ДНК-диагностики исследуют последовательность расположения отдельных нуклеотидов, выделяют гены и их фрагменты, устанавливают их наличие в изучаемых клетках. К числу наиболее эффективных методов относятся гибридизация дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) (блоттинг, *in situ* и т.д.), клонирование ДНК, полимеразная цепная реакция (ПЦР).

Гибридизацию ДНК применяют для определения порядка расположения нуклеотидов в исследуемом генетическом материале.

Блот-гибридизацию используют для обнаружения интересующих (в т.ч. мутантных) генов.

ПЦР (специфическая амплификация небольшого участка ДНК) необходима для изучения мест предполагаемых мутаций и других особенностей структуры ДНК. Для исследования можно использовать любой биологический материал, содержащий ДНК (например, кусочек ткани, каплю или пятно крови, смыв полости рта, луковицу корня волос).

Биологическое моделирование проводят для анализа возможных генетических дефектов человека с использованием в качестве объекта исследования животных (здоровых или мутантных), а также для изучения возможных мутагенных и тератогенных эффектов лекарственных средств и других агентов, для разработки методов генной инженерии.

ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ФОРМ ПАТОЛОГИИ

Лечение наследственных болезней (при соблюдении индивидуального характера помощи) базируется на 3 основных принципах: этиотропном, патогенетическом и симптоматическом.

Этиотропный принцип лечения направлен на устранение причины заболевания. С этой целью разрабатывают, апробируют и частично могут применять методы коррекции генетических дефектов, называемые генной терапией. Целью генной терапии является внесение в клеточный геном нормально экспрессирующегося «здорового» гена, восполняющего функцию мутантного («больного») гена. Конечная задача — внедрение нормального гена в геном клеток пораженного органа.

Эту процедуру выполняют посредством трансфекции — введения в геном клетки вектора, содержащего нужный и здоровый ген человека. В качестве векторов обычно используют модифицированные (дефектные по репликации) вирусы (ретро-, адено- и др.). В качестве клеточных мишеней для генной терапии применяют только соматические (не половые) клетки-носители патогенных генов.

Патогенетический принцип лечения направлен на разрушение цепи патогенеза заболевания. Для достижения этой цели используют несколько методов:

- **заместительную терапию** — введение в организм дефицитного вещества, не синтезирующегося в связи с аномалией гена, который контролирует продукцию данного агента, например, инсулина при сахарном диабете, соответствующих ферментов при гликогенозах и агликогенозах, антигемофильного глобулина человека при гемофилии;
- **коррекцию метаболизма** путем ограничения попадания в организм веществ, метаболически не усваивающихся им (например, фенилаланина или лактозы), выведения из организма метаболитов, накапливающихся в нем в избытке (например, фенилпировиноградной кислоты или холестерина), регуляции активности ферментов (например, подавление активности креатинфосфокиназы при отдельных видах миокардиострофий, активация липопротеинлипазы крови при гиперхолестеринемии);
- **хирургическое устранение дефектов** (к примеру, создание шунта между нижней полостью и воротной веной у пациентов с «гепатотропными» гликогенозами).

Симптоматическая терапия необходима для устранения симптомов, усугубляющих состояние пациента (например, применение веществ, снижающих вязкость секретов экзокринных желез при муковисцидозе; хирургическое удаление дополнительных пальцев и/или перемычек кожи между ними при поли- и синдактилии; выполнение пластических операций при дефектах лица, пороках сердца и крупных сосудов).

ПРОФИЛАКТИКА

Цель профилактического направления медицинской генетики — предотвратить или снизить риск возникновения заболеваний. Эта цель может быть достигнута на 4 этапах индивидуального развития:

- прегаметическом (охрана здоровья человека в репродуктивном возрасте, охрана окружающей среды);
- презиготном (например, искусственная инсеминация, медико-генетическое консультирование);
- пренатальном (все виды дородовой диагностики);
- постнатальном (раннее выявление и профилактика заболевания — до момента развития симптомов).

Методы профилактики

Медико-генетическое консультирование является основным видом профилактики врожденной и наследственной патологии. Задача консультирования — сформулировать прогноз для потомства, течения заболевания, качества жизни и здоровья.

Пренатальная диагностика осуществляется в I и II триместре беременности (в периоды, когда возможно прерывание беременности при обнаружении патологии плода). С этой целью проводят:

- ультразвуковое исследование, которое позволяет установить наличие беременности, количество плодов, выявлять грубые аномалии плода;
- биохимические исследования сыворотки крови матери для определения концентрации α -фетопротеина, хорионического гонадотропина, несвязанного эстриола и других веществ с целью диагностики ВПР и скрининга хромосомной патологии;
- фетоскопию, которая обеспечивает прямое наблюдение плода с помощью специальной оптической системы, позволяет диагностировать заболевания кожи, нарушения развития половых органов, дефекты лица, конечностей и пальцев, производить биопсию тканей плода;
- цитогенетические, биохимические и молекулярно-генетические исследования клеток и тканей плода и/или матери.

Преคลินิกескую диагностику (скрининг) проводят с целью раннего обнаружения наследственных болезней обмена веществ у новорожденных. Скринингу подлежат заболевания обмена:

- приводящие к гибели или инвалидизации (без раннего выявления и своевременного лечения) ребенка;
- встречающиеся с частотой не реже чем 1:20 000–1:50 000 новорожденных;
- имеющие эффективные и экономичные методы предварительного выявления.

Диспансеризация семей с наследственной патологией выполняется для предупреждения рождения больного ребенка или зачатия аномального плода (первичная профилактика).

Контроль мутагенной опасности факторов окружающей среды реализуется путем предотвращения образования, снижения содержания, длительности и/или силы действия на организм химических, физических и биологических мутагенных агентов. Достигается комплексом организационных и гигиенических мер на производстве, в учреждениях и быту (например, возведением очистных сооружений, применением спецодежды, очисткой воздуха, воды и продуктов питания, использованием средств противорадиационной защиты).

СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Литвицкий П.Ф. Патопфизиология. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2012; 1: 59–91.
2. Gould B. Pathophysiology for the Health Profession. 3th Ed. Elsevier. 2006. P. 160–177.

3. Copstead L.-E., Banasik J. Pathophysiology. 4th Ed. Elsevier. 2010. P. 85–127.
4. McCance K., Huenter S. Pathophysiology. The biologic basis for disease in adults and children. 5th Ed. Elsevier. 2006. P. 123–174.

КОНТРОЛЬНЫЕ ТЕСТЫ**1. О наследственном характере заболевания свидетельствует: (1)^Ж**

- 1) высокая конкордантность болезни у разнородных близнецов, живущих в одинаковых условиях
- 2) высокая конкордантность болезни у однояйцевых близнецов, живущих в разных, резко контрастирующих условиях
- 3) низкая конкордантность болезни у однояйцевых близнецов, живущих в разных условиях

2. Хромосомными болезнями являются: (4)

- 1) фенилкетонурия
- 2) болезнь Дауна
- 3) серповидно-клеточная анемия
- 4) гемофилия
- 5) дальтонизм
- 6) синдром Клайнфельтера
- 7) синдром Шерешевского–Тернера
- 8) синдром трисомии X

3. Верно, что при: (3)

- 1) синдроме Шерешевского–Тернера — 1 тельце Барра
- 2) синдроме Клайнфельтера может быть 2 тельца Барра
- 3) синдроме трисомии X — 2 тельца Барра
- 4) болезни Дауна — 3 тельца Барра
- 5) синдроме Клайнфельтера может быть 1 тельце Барра

4. По аутосомно-доминантному типу наследуются: (2)

- 1) фенилкетонурия
- 2) близорукость
- 3) дальтонизм
- 4) полидактилия

5. Верно то, что: (2)

- 1) ген, определяющий доминантную патологию, может содержаться в генотипе фенотипически здоровых лиц
- 2) ген, определяющий рецессивную патологию, может содержаться в генотипе фенотипически здоровых лиц
- 3) рецессивная патология может не проявляться в ряде поколений
- 4) рецессивная патология проявляется всегда через одно поколение
- 5) доминантная патология может миновать ряд поколений

6. По доминантному типу наследуются: (3)

- 1) агаммаглобулинемия Брутона
- 2) полидактилия
- 3) альбинизм
- 4) алкаптонурия
- 5) дальтонизм
- 6) брахидактилия
- 7) сосудистая гемофилия типа фон Виллебранда

7. По рецессивному типу наследуются: (4)

- 1) агаммаглобулинемия Брутона
- 2) полидактилия
- 3) альбинизм
- 4) алкаптонурия
- 5) дальтонизм
- 6) брахидактилия
- 7) сосудистая гемофилия типа фон Виллебранда

8. По рецессивному типу, сцепленному с хромосомой X, наследуются: (3)

- 1) фенилпировиноградная олигофрения

- 2) синдром Марфана
- 3) гемофилия A
- 4) гемофилия B
- 5) гемофилия C
- 6) дальтонизм

9. Признаки врожденных болезней с измененной генетической программой: (3)

- 1) проявляется в родословной не менее чем в 2 поколениях
- 2) не проявляется в родословной данного пациента
- 3) могут передаваться по наследству от заболевших родителей потомкам
- 4) есть аномалии в генетической программе пациента
- 5) нет аномалий в генетической программе, но механизм передачи наследственной информации нарушен
- 6) возникают в результате аномалий только половых хромосом
- 7) возникают в результате аномалий только аутосом

10. По наследству не передаются следующие болезни: (3)

- 1) гипогенитальные
- 2) хромосомные
- 3) геномные
- 4) генные
- 5) сублетальные
- 6) летальные
- 7) полудоминантные

11. Наследственная предрасположенность играет существенную роль в возникновении и развитии: (3)

- 1) гемофилии A
- 2) гемофилии C
- 3) сахарного диабета
- 4) гипертонической болезни
- 5) альбинизма
- 6) атеросклероза

12. Основными механизмами реализации информации патогенных генов у взрослого человека являются: (6)

- 1) прекращение синтеза структурного белка
- 2) прекращение синтеза фермента
- 3) прекращение синтеза информационной РНК
- 4) синтез информационной РНК, кодирующей структуру аномального белка
- 5) синтез патологического белка
- 6) синтез эмбрионального белка
- 7) транслокация гена
- 8) инсерция гена

13. К наследственным заболеваниям, сцепленным с полом, относятся: (3)

- 1) алкаптонурия
- 2) полидактилия
- 3) гемофилия A
- 4) дальтонизм
- 5) альбинизм
- 6) синдром Дауна
- 7) фенилкетонурия
- 8) агаммаглобулинемия Брутона

14. Мутации генов способны вызвать: (3)

- 1) гипертонический раствор NaCl
- 2) ионизирующая радиация

- 3) свободные радикалы
- 4) онкобелок
- 5) денатурированный белок
- 6) мочевины
- 7) формальдегид

15. При нарушении расхождения половых хромосом развиваются: (4)

- 1) синдром Дауна
- 2) синдром Клайнфельтера
- 3) синдром трисомии X
- 4) синдром Шерешевского–Тернера
- 5) синдром Марфана
- 6) гемофилия A
- 7) гемофилия B
- 8) синдром YO

16. В репарации ДНК участвуют следующие ферменты: (3)

- 1) рестриктазы (эндонуклеазы)
- 2) супероксиддисмутаза
- 3) фенилаланиндекарбоксилаза
- 4) ДНК-зависимые ДНК-полимеразы
- 5) ДНК-лигазы
- 6) нуклеозидкиназы
- 7) ДНК-зависимые РНК-полимеразы

17. К избыточному накоплению продуктов метаболизма приводят такие энзимопатии, как: (4)

- 1) фенилкетонурия
- 2) альбинизм
- 3) гемофилия A
- 4) алкаптонурия
- 5) гликогеноз тип III
- 6) галактоземия

18. Пенетрантность патогенного гена определяет: (1)

- 1) тяжесть клинического проявления заболевания
- 2) вероятность фенотипического проявления гена
- 3) множественность проявлений мутации одного и того же гена

19. К заболеваниям с полигенным типом наследования относятся: (4)

- 1) гемофилия
- 2) алкаптонурия
- 3) язвенная болезнь
- 4) фенилкетонурия
- 5) синдром Дауна
- 6) сахарный диабет I типа
- 7) аллергические болезни (атопии)
- 8) гипертоническая болезнь

20. Синдром Дауна характеризуется: (5)

- 1) слабоумием
- 2) мышечной гипертонией
- 3) монголоидным типом лица
- 4) снижением иммунитета
- 5) уменьшением размеров мозга
- 6) увеличением размеров мозга
- 7) «обезьяньей складкой» на ладони
- 8) высокой частотой возникновения лейкоза

КОНТРОЛЬНЫЕ СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

Задача 1

Здоровая женщина Н., у которой отец болен гемофилией А, а мать здорова, обратилась в генетическую кон-

сультацию с вопросом, велика ли опасность появления этой болезни у ее внуков. Супруг Н., как и трое их детей — сын и две дочери, — здоровы.

Вопросы:

1. Каков тип наследования и чем обусловлено развитие гемофилии А?
2. Возможно ли развитие летальной формы данной патологии?
3. Как велика вероятность появления этой болезни у внуков по сыновней линии?

Задача 2

Беременная женщина С. обратилась в генетическую консультацию. Она сообщила, что ее сестра по матери (отцы разные) больна фенилкетонурией. В роду супруга С. были браки между близкими родственниками, но никто из детей не болел фенилкетонурией. Обследование женщины С. и ее супруга не выявило отклонений в состоянии их здоровья.

Вопросы:

1. Насколько велика опасность развития фенилкетонурии у сыновей С.?
2. Каков возможный механизм возникновения врожденной формы фенилкетонурии?
3. Каков патогенез основных проявлений этого заболевания?
4. Каким образом осуществляется раннее распознавание фенилкетонурии у новорожденных?
5. Возможна ли профилактика фенилпировиноградной олигофрении у детей?

Задача 3

В генетической консультации З. сообщила, что ее сестра больна тяжелой формой серповидно-клеточной анемии, и что сама она и ее супруг практически здоровы. З. интересуется, велика ли опасность появления этой болезни у ее детей.

Для ответа на вопрос у З. и ее супруга исследовали типы гемоглобина (Hb). Исследование показало, что в эритроцитах З. содержится: HbA — 70% и HbS — 28%. В эритроцитах супруга: HbA — 98% и HbS — 0%.

Вопросы:

1. Каков тип наследования серповидно-клеточной анемии?
2. Какова вероятность рождения у З. детей, страдающих серповидно-клеточной анемией? Есть ли вероятность рождения у З. детей фенотипически здоровых, но имеющих в генотипе аномальный ген, кодирующий HbS?
3. Связана ли вероятность фенотипического (клинического) проявления данного заболевания с полом будущих детей женщины З.?
4. В каких случаях можно ожидать опасного для жизни усугубления течения этого заболевания?

Задача 4

Исследование частоты возникновения разных болезней среди монозиготных (МЗ) и дизиготных (ДЗ) близнецов выявило, что частота составила:

- а) для шизофрении — у МЗ = 87%, у ДЗ = 4%;
- б) скарлатины — у МЗ = 94%, у ДЗ = 95%;
- в) полиомиелита — у МЗ = 44%, у ДЗ = 39%.

Вопросы:

1. Чему равны коэффициенты наследуемости Хольцингера для каждой болезни?
2. Какова роль наследственного и средового фактора в возникновении указанных болезней?

ВАРИАНТЫ ОТВЕТОВ НА КОНТРОЛЬНЫЕ ТЕСТЫ

- | | |
|-----------------|-----------------------|
| 1 — 2 | 2 — 2, 6, 7, 8 |
| 3 — 1, 2, 4 | 4 — 2, 4 |
| 5 — 2, 3 | 6 — 2, 6, 7 |
| 7 — 1, 3, 4, 5 | 8 — 3, 4, 6 |
| 9 — 2, 3, 4 | 10 — 1, 5, 6 |
| 11 — 3, 4, 6 | 12 — 1, 2, 3, 4, 6, 7 |
| 13 — 3, 4, 8 | 14 — 2, 3, 7 |
| 15 — 2, 3, 4, 8 | 16 — 1, 4, 5 |
| 17 — 1, 4, 5, 6 | 18 — 2 |
| 19 — 3, 6, 7, 8 | 20 — 1, 3, 4, 7, 8 |

ВАРИАНТЫ ОТВЕТОВ НА КОНТРОЛЬНЫЕ СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ**Ответы на вопросы к ситуационной задаче № 1**

1. Гемофилия А наследуется по рецессивному, сцепленному с хромосомой X, типу. Эта форма патологии связана с дефицитом фактора VIII свертывания крови.
2. Летальная форма возможна при снижении уровня фактора VIII в крови до 0–1% по отношению к средней норме; сублетальная — до уровня 1–5%.
3. Вероятность появления гемофилии А у внуков женщины Н. по сыновней линии равна 0, по дочерней линии: 6,25% — генотипически и фенотипически больные внуки; 6,25% — генотипически больные внуки (фенотипически все внуки здоровы).

Ответы на вопросы к ситуационной задаче № 2

1. Фенилкетонурия наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Если супруг не является носителем мутантного гена, то вероятность заболеть у потомков С. практически близка к нулю.
2. В основе патогенеза большинства случаев заболевания лежит утрата способности синтезировать фенилаланин-4-монооксигеназу, превращающую фенилаланин в тирозин.
3. Основными клиническими проявлениями фенилкетонурии являются: олигофрения, патологические рефлексы, эпилептические припадки. Другое название заболевания — фенилпировиноградная олигофрения. Причины точно не установлены. Предполагается повреждение нервных клеток продуктами метаболизма фенилаланина, возможно, фенилпироватом. Может иметь значение дисбаланс аминокислот в центральной нервной системе.

4. Раннее распознавание фенилкетонурии у новорожденных обеспечивается определением уровня фенилаланина в плазме крови и фенилпировата в моче сразу после рождения.
5. Развитие болезни можно предотвратить, если значительно снизить прием фенилаланина с пищей. Такой диеты рекомендуется придерживаться постоянно.

Ответы на вопросы к ситуационной задаче № 3

1. S-гемоглобинопатия — аутосомная патология, наследуется по доминантному типу.
2. Сама З. (в отличие от своей сестры) не больна серповидно-клеточной анемией, а является лишь носителем гена *HbS*. В данном случае все ее дети будут фенотипически здоровы, но 50% детей будут иметь аномальные гены.
3. Не зависит.
4. В условиях гипоксии, когда усиливается диссоциация оксигемоглобина (например, во время пребывания в высокогорной местности или при крупозной пневмонии, большой физической нагрузке, под действием наркотика).

Ответы на вопросы к ситуационной задаче № 4

1. Коэффициент наследуемости Хольцингера (Н) характеризует роль генотипа в развитии моногенной или полигенной болезни.

Коэффициент Н рассчитывают по формуле:

$$H = \frac{K_{M3} - K_{D3}}{100 - K_{D3}} \times 100\%,$$

где K_{M3} — процент конкордантных по данному признаку (болезни) у данной выборки монозиготных близнецов по отношению ко всей их популяции, K_{D3} — процент конкордантных по данному признаку (болезни) у данной выборки дизигот по отношению ко всей их популяции.

$$H_{\text{для шизофрении}} = 86,5\%.$$

$$H_{\text{для скарлатины}} = 40\%.$$

$$H_{\text{для полиомиелита}} = 8,2\%.$$

2. Зная коэффициент Н, можно рассчитать коэффициент Е, характеризующий вклад средовых факторов в развитии той же болезни по формуле:

$$\text{Коэффициент } E = E - H.$$

Таким образом, для шизофрении высок вклад наследственного фактора по сравнению со средовым, а для полиомиелита — наоборот.