



М.В. КРАСНОВ, А.Г. КИРИЛЛОВ, В.М. КРАСНОВ, Е.Н. САВАСКИНА, А.В. АБРУКОВА

Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова
Президентский перинатальный центр МЗ СР ЧР

Наследственные болезни у детей

Краснов Михаил Васильевич

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой детских болезней

428018, г. Чебоксары, ул. Афанасьева, д. 9, корп. 4, кв. 7, тел.: (8252) 58-42-36, mvkrasnov@rambler.ru

В статье отражены современные данные о распространенности, клинике, диагностике, в том числе пренатальной и неонатальной, чаще встречающихся наследственных заболеваний, сроках проведения исследований для пренатальной диагностики и трактовка полученных данных. Представлены также данные о принципах терапии наследственных болезней.

Ключевые слова: дети, наследственные болезни, диагностика, неонатальный скрининг.

M.V. KRASNOV, A.G. KIRILLOV, V.M. KRASNOV, E.N. SAVASKINA, A.V. ABRUKOVA

Hereditary diseases at children

In article modern data about prevalence, clinic, diagnostics, including prenatal and neonatal, more often meeting hereditary diseases, terms of carrying out of researches for prenatal diagnostics and interpretation of the received data are reflected. Data about principles of therapy of hereditary illnesses are presented also.

Keywords: children, hereditary diseases, diagnostics, neonatal screening.

Наследственные болезни — заболевания, возникновение и развитие которых связано с изменениями (мутациями) генетического материала. В зависимости от характера мутаций выделяют моногенные наследственные, хромосомные, митохондриальные и мультифакториальные болезни (Е.К. Гинтер, 2003). От наследственных заболеваний следует отличать врожденные заболевания, которые обусловлены внутриутробными повреждениями, вызванными, например, инфекцией (сифилис или токсоплазмоз) или воздействием иных повреждающих факторов на плод во время беременности.

По данным ВОЗ, 5-7% новорожденных имеют различную наследственную патологию, в которой моногенные формы составляют 3-5%. Число зарегистрированных наследственных болезней (НБ) постоянно растет [1, 2, 3, 8]. Многие генетически обусловленные заболевания проявляются не сразу после рождения, а спустя некоторое, порой весьма долгое, время. Ни одна врачебная специальность не может обойтись без знаний основ медицинской генетики, так как наследственные болезни поражают все органы и системы органов человека [1, 3, 7, 10]. Ключевым моментом медицинской генетики является

разработка методов диагностики, лечения и профилактики наследственных болезней человека.

Наследственные болезни имеют свои особенности:

1. НБ часто носят семейный характер. В то же время наличие заболевания только у одного из членов родословной не исключает наследственного характера этой болезни (новая мутация, появление рецессивной гомозиготы).
2. При НБ в процесс вовлекаются сразу несколько органов и систем.
3. Для НБ характерно прогрессирующее хроническое течение.
4. При НБ бывают редко встречающиеся специфические симптомы или их сочетания: голубые склеры говорят о несовершенном остеогенезе, потемнение мочи на пеленках — об алкаптонурии, мышинный запах — о фенилкетонурии и др.

Этиология наследственных болезней

Этиологическими факторами наследственных болезней являются мутации (изменения) наследственного материала.



Мутации, затрагивающие весь хромосомный набор или отдельные хромосомы в нем (полиплоидии и анеуплоидии), а также участки хромосом (структурные перестройки — делеции, инверсии, транслокации, дупликации и т.д.) приводят к развитию хромосомных болезней. При хромосомных болезнях нарушается сбалансированность набора генов, что может приводить к внутриутробной гибели эмбрионов и плодов, врожденным порокам развития и другим клиническим проявлениям. Чем больше хромосомного материала вовлечено в мутацию, тем раньше проявляется заболевание и тем значительнее нарушения в физическом и психическом развитии индивидуума. Известно около 1000 типов хромосомных нарушений, выявляемых у человека. Хромосомные заболевания редко передаются от родителей к детям, в основном это случайно возникшая новая мутация. Но около 5% людей являются носителями сбалансированных изменений в хромосомах, поэтому при бесплодии, мертворождениях, привычном невынашивании или наличии в семье ребенка с хромосомной патологией необходимо исследовать хромосомы каждого из супругов [3, 8]. Генными болезнями называются заболевания, обусловленные изменениями структуры молекулы ДНК (генные мутации).

Моногенные заболевания (собственно наследственные заболевания) — фенотипически генные мутации — могут проявляться на молекулярном, клеточном, тканевом, органном и организменном уровнях.

Полигенные заболевания (мультифакториальные) — болезни с наследственной предрасположенностью, обусловленные взаимодействием нескольких (или многих) генов и факторов окружающей среды.

Вклад наследственных и врожденных болезней в младенческую и детскую смертность в развитых странах (по материалам ВОЗ) велик [1, 3, 8, 11, 12]. Среди главных причин смерти в возрасте до 1 года доля перинатальных факторов составляет 28%, врожденные и наследственные болезни — 25%, синдром внезапной смерти ребенка — 22%, инфекции — 9%, другие — 6%. Главными причинами смерти в возрасте от 1 года до 4 лет являются несчастные случаи (31%), врожденные и наследственные болезни (23%), опухоли (16%), инфекции (11%), другие (6%).

Доказана значительная роль наследственной предрасположенности в возникновении широко распространенных болезней (болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, эссенциальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, язвенные псориаз, бронхиальная астма и др.). Поэтому для профилактики и лечения этих болезней необходимо знать механизмы взаимодействия средовых и наследственных факторов в их возникновении и развитии.

Наследственные болезни длительное время не поддавались лечению, а единственным методом профилактики была рекомендация воздержаться от деторождения. Эти времена прошли. Современная медицинская генетика вооружила клиницистов методами ранней, досимптомной (доклинической) и даже пренатальной диагностики наследственных болезней. Интенсивно развиваются и в некоторых центрах уже применяются методы преимплантационной (до имплантации зародыша) диагностики.

Сейчас сложилась стройная система профилактики наследственных болезней: медико-генетическое консультирование, преемственная профилактика, пренатальная диагностика, массовая диагностика у новорожденных наследственных болезней обмена, поддающихся диетической и лекарственной коррекции, диспансеризация больных и членов их семей. Внедрение этой системы обеспечивает снижение частоты рождения детей с врожденными пороками развития и наследственными болезнями на 60-70%.

Моногенные болезни (МБ), или генные (так их называют за рубежом) заболевания. В основе МБ лежат единичные генные или точковые мутации. МБ составляют значительную долю наследственной патологии и насчитывают сегодня более 4500 заболеваний. По данным литературы, в разных странах они выявляются у 30-65 детей в расчете на 1000 новорожденных, что составляет 3,0-6,5%, а в структуре общей смертности детей до 5 лет на их долю приходится 10-14%. Заболевания многочисленны и отличаются выраженным клиническим полиморфизмом. Генные болезни чаще всего проявляются наследственными дефектами обмена веществ — ферментопатиями. Одна и та же генная болезнь может быть обусловлена разными мутациями. Например, в гене муковисцидоза описано свыше 200 таких мутаций, в гене фенилкетонурии — 30. В некоторых случаях мутации в разных частях одного гена могут приводить к различным болезням (например, мутации RET-онкогена).

Патологические мутации могут реализовываться в разные периоды онтогенеза. Большая часть их проявляется внутриутробно (до 25% всей наследственной патологии) и в дупербатном возрасте (45%). Около 25% патологических мутаций проявляются в пубертатном и юношеском возрасте, и лишь 10% моногенных болезней развиваются в возрасте старше 20 лет.

Вещества, накапливающиеся в результате отсутствия или снижения активности ферментов либо сами оказывают токсическое действие, либо включаются в цепи вторичных обменных процессов, в результате которых образуются токсические продукты. Общая частота генных болезней в популяциях людей составляет 2-4%.

Генные болезни классифицируются: согласно типам наследования (аутосомно-доминантные, аутосомно-рецессивные, Х-сцепленные доминантные и т.д.); по характеру метаболического дефекта — наследственные болезни обмена — НБО (болезни, связанные с нарушением аминокислотного, углеводного, липидного, минерального обменов, обмена нуклеиновых кислот и др.); в зависимости от системы или органа, наиболее вовлеченного в патологический процесс (нервные, глазные, кожные, эндокринные и др.).

Среди НБО выделяют:

- болезни аминокислотного обмена (ФКУ, тирозиноз, алкаптонурия, лейциноз и др.);
- болезни углеводного обмена (галактоземия, гликогенозы, мукополисахаридозы);
- болезни порфиринового и билирубинового обмена (синдромы Жильбера, Криглер-Найяра, порфирии и др.);
- болезни биосинтеза кортикостероидов (адреногенитальный синдром, гипоальдостеронизм и др.);
- болезни пуринового и пиримидинового обмена (оротовая ацидурия, подагра и др.);
- болезни липидного обмена (эссенциальные семейные липидозы, ганглиозидозы, сфинголипидозы, цереброзидозы и др.);
- болезни эритрона (анемия Фанкони, гемолитические анемии, дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и др.);
- болезни обмена металлов (болезни Вильсона-Коновалова, Менкеса, семейный периодический паралич и др.);
- болезни транспорта систем почек (болезнь де Тони-Дебре-Фанкони, тубулопатии, витамин D-резистентный рахит и др.).

Хромосомными болезнями (хромосомными синдромами) называются комплексы множественных врожденных пороков развития, вызываемых числовыми (геномные мутации) или структурными (хромосомные aberrации) изменениями хромосом, видимыми в световой микроскоп.

Хромосомные aberrации и изменения количества хромосом, как и генные мутации, могут возникать на разных этапах

развития организма. Если они возникают в гаметах родителей, то аномалия будет наблюдаться во всех клетках развивающегося организма (полный мутант). Если аномалия возникает в процессе эмбрионального развития при дроблении зиготы, кариотип плода будет мозаичным. Мозаичные организмы могут содержать несколько (2, 3, 4 и более) клеточных клонов с различными кариотипами. Это явление может сопровождаться мозаицизмом во всех либо в отдельных органах и системах. При незначительном количестве аномальных клеток фенотипические проявления могут не обнаруживаться.

Этиологическими факторами хромосомной патологии являются все виды хромосомных мутаций (хромосомные aberrации) и некоторые геномные мутации (изменения числа хромосом). У человека встречаются только 3 типа геномных мутаций: тетраплоидия, триплоидия и анеуплоидия. Из всех вариантов анеуплоидий встречаются только трисомии по ауто索мам, полисомии по половым хромосомам (три-, тетра- и пентасомии), а из моносомий — только моносомия X.

У человека обнаружены все типы хромосомных мутаций: делеции, дупликации, инверсии и транслокации. Делеция (нехватка участка) в одной из гомологичных хромосом означает частичную моносомию по этому участку, а дупликация (удвоение участка) — частичную трисомию.

Хромосомные болезни у новорожденных детей встречаются с частотой примерно 2,4 случая на 1000 родившихся. Большинство хромосомных аномалий (полиплоидии, гаплоидии, трисомии по крупным хромосомам, моносомий) несовместимы с жизнью — эмбрионы и плоды элиминируются из организма матери в основном в ранние сроки беременности.

Хромосомные аномалии возникают и в соматических клетках с частотой около 2%. В норме такие клетки элиминируются иммунной системой, если они проявляют себя чужеродно. Однако в некоторых случаях (активация онкогенов) хромосомные аномалии могут быть причиной злокачественного роста. Например, транслокация между 9-й и 22-й хромосомами вызывает хронический миелолейкоз.

Общим для всех форм хромосомных болезней является множественность поражения. Это черепно-лицевые поражения, врожденные пороки развития систем органов, замедленные внутриутробные и постнатальные рост и развитие, отставание в психическом развитии, нарушения функций нервной, иммунной и эндокринной систем.

Фенотипические проявления хромосомных мутаций зависят от следующих главных факторов: особенностей вовлеченной в аномалию хромосомы (специфический набор генов), типа аномалии (трисомия, моносомия, полная, частичная), размера недостающего (при частичной моносомии) или избыточного (при частичной трисомии) генетического материала, степени мозаичности организма по aberrантным клеткам, генотипа организма, условий среды. В настоящее время выяснилось, что при хромосомных мутациях наиболее специфичные для того или иного синдрома проявления обусловлены изменениями небольших участков хромосом. Так, специфические симптомы болезни Дауна обнаруживаются при трисомии небольшого сегмента длинного плеча 21-й хромосомы (21q22.1), синдрома кошачьего крика — при делеции средней части короткого плеча 5-й хромосомы (5p15), синдрома Эдвардса — при трисомии сегмента длинного плеча хромосомы

Окончательный диагноз хромосомных болезней устанавливается цитогенетическими методами.

Трисомии. Наиболее часто у человека встречаются трисомии по 21-й, 13-й и 18-й паре хромосом.

Синдром (болезнь) Дауна (СД) — синдром трисомии 21 — самая частая форма хромосомной патологии у человека

(1:750). Цитогенетически синдром Дауна представлен простой трисомией (94% случаев), транслокационной формой (4%) или мозаицизмом (2% случаев). У мальчиков и девочек патология встречается одинаково часто.

Достоверно установлено, что дети с синдромом Дауна чаще рождаются у пожилых родителей. Возможность возникновения повторного случая заболевания в семье с трисомией хромосомы 21 составляет 1-2% (с возрастом матери риск увеличивается). Три четверти всех случаев транслокаций при болезни Дауна обусловлены мутацией *de novo*. 25% случаев транслокации носят семейный характер, при этом возвратный риск гораздо выше (до 15%) и во многом зависит от того, кто из родителей несет симметричную транслокацию и какая из хромосом вовлечена.

Для больных характерны: округлой формы голова с уплощенным затылком, узкий лоб, широкое, плоское лицо, типичны эпикант, гипертелоризм, западающая спинка носа, косой (монголоидный) разрез глазных щелей, пятна Брушфильда (светлые пятна на радужке), толстые губы, утолщенный язык с глубокими бороздами, выступающий изо рта, маленькие, округлой формы, низко расположенные ушные раковины со свисающим завитком, недоразвитая верхняя челюсть, высокое небо, неправильный рост зубов, короткая шея.

Из пороков внутренних органов наиболее типичны пороки сердца (дефекты межжелудочковой или межпредсердной перегородки, фиброэластоз и др.) и органов пищеварения (атрезия двенадцатиперстной кишки, болезнь Гиршпрунга и др.). Среди больных с синдромом Дауна с более высокой частотой, чем в популяции, встречаются случаи лейкемии и гипотиреоза. У маленьких детей резко выражена мышечная гипотония, а у детей старшего возраста часто обнаруживается катаракта. С самого раннего возраста отмечается отставание в умственном развитии. Среднее значение IQ составляет 50, но чаще встречается умеренная задержка умственного развития. Средняя продолжительность жизни при синдроме Дауна значительно ниже (36 лет), чем в популяции.

Синдром Патау (СП) — синдром трисомии 13 — встречается с частотой 1:7000 (с учетом мертворождений). Имеются два цитогенетических варианта синдрома Патау: простая трисомия и Робертсоновская транслокация. 75% случаев трисомии хромосомы 13 обусловлены появлением дополнительной хромосомы 13. Между частотой возникновения синдрома Патау и возрастом матери прослеживается зависимость, хотя и менее строгая, чем в случае болезни Дауна. 25% случаев СП — следствие транслокации с вовлечением хромосом 13-й пары, в том числе в трех из четырех таких случаев мутация *de novo*. В четверти случаев транслокация с вовлечением хромосом 13-й пары имеет наследственный характер с возвратным риском 14%.

При СП наблюдаются тяжелые врожденные пороки. Дети с синдромом Патау рождаются с массой тела ниже нормы (2500 г). У них выявляются: умеренная микроцефалия, нарушение развития различных отделов ЦНС, низкий скошенный лоб, суженные глазные щели, расстояние между которыми уменьшено, микрофтальмия и колобома, помутнение роговицы, западающая переносица, широкое основание носа, деформированные ушные раковины, расщелина верхней губы и неба, полидактилия, флексорное положение кистей, короткая шея.

У 80% новорожденных встречаются пороки развития сердца: дефекты межжелудочковой и межпредсердной перегородки, транспозиции сосудов и др. Наблюдаются фиброкистозные изменения поджелудочной железы, добавочные селезенки, эмбриональная пупочная грыжа. Почки увеличены, имеют по-



вышенную дольчатость и кисты в корковом слое, выявляются пороки развития половых органов. Для СП характерна задержка умственного развития. Большинство больных с синдромом Патау (98%) умирают в возрасте до года, оставшиеся в живых страдают глубокой идиотией.

Синдром Эдвардса (СЭ) — синдром трисомии 18 — встречается с частотой примерно 1:7000 (с учетом мертворождений). Дети с трисомией 18 чаще рождаются у пожилых матерей, взаимосвязь с возрастом матери менее выражена, чем в случаях трисомии хромосомы 21 и 13. Для женщин старше 45 лет риск родить больного ребенка составляет 0,7%. Цитогенетически синдром Эдвардса представлен простой трисомией 18 (90%), в 10% случаев наблюдается мозаицизм. У девочек встречается значительно чаще, чем у мальчиков, что связано, возможно, с большей жизнестойкостью женского организма. Дети с трисомией 18 рождаются с низким весом (в среднем 2177 г), хотя сроки беременности нормальные или даже превышают норму.

Фенотипические проявления синдрома Эдвардса многообразны: часто отмечаются аномалии мозгового и лицевого черепа, мозговой череп долихоцефалической формы, нижняя челюсть и ротовое отверстие маленькие, глазные щели узкие и короткие, ушные раковины деформированы и в подавляющем большинстве случаев расположены низко, несколько вытянуты в горизонтальной плоскости, мочка, а часто и козелок отсутствуют; наружный слуховой проход сужен, иногда отсутствует, грудина короткая, из-за чего межреберные промежутки уменьшены и грудная клетка шире и короче нормальной, аномальное развитие стопы: пятка резко выступает, свод провисает (стопа-качалка), большой палец утолщен и укорочен; отмечаются пороки сердца и крупных сосудов: дефект межжелудочковой перегородки, аплазии одной створки клапанов аорты и легочной артерии, гипоплазия мозжечка и мозолистого тела, изменения структур оливи, выраженная умственная отсталость, снижение мышечного тонуса, переходящее в повышение со спастикой.

Продолжительность жизни детей с синдромом Эдвардса невелика: 60% детей умирают в возрасте до 3 мес., до года доживает лишь один ребенок из десяти; оставшиеся в живых — глубокие олигофрены.

Синдром трисомии X. Частота встречаемости 1:1000. Кариотип 47, XXX. В настоящее время имеются описания тетра- и пентосомий X. Трисомия по X-хромосоме возникает в результате нерасхождения половых хромосом в мейозе или при первом делении зиготы.

Синдрому полисомии X присущ значительный полиморфизм. Женский организм с мужеподобным телосложением. Могут быть недоразвиты первичные и вторичные половые признаки. В 75% случаев у больных наблюдается умеренная степень умственной отсталости. У некоторых из них нарушена функция яичников (вторичная аменорея, дисменорея, ранняя менопауза). Иногда такие женщины могут иметь детей. Повышен риск заболевания шизофренией. С увеличением числа дополнительных X-хромосом нарастает степень отклонения от нормы.

Синдром Шерешевского-Тернера (моносомия X).

Частота встречаемости — 1:1000. Кариотип 45,X. У 55% девочек с этим синдромом обнаруживается кариотип 45,X, у 25% — изменение структуры одной из X-хромосом. В 15% случаев выявляется мозаичность в виде двух или более клеточных линий, одна из которых имеет кариотип 45,X, а другая представлена кариотипами 46,XX или 46,XY. Третья клеточная линия наиболее часто представлена кариотипом 45,X, 46,XX, 47,XXX. Риск наследования синдрома составляет 1 случай на 5000 новорожденных. Фенотип женский.

У новорожденных и детей грудного возраста отмечаются признаки дисплазии, (короткая шея с избытком кожи и крыло-видными складками, лимфатический отек стоп, голеней, кистей рук и предплечий, вальгусная деформация стоп, множественные пигментные пятна, низкорослость. В подростковом возрасте выявляются отставание в росте (рост взрослых 135-145 см) и в развитии вторичных половых признаков. Для взрослых характерно: низкое расположение ушных раковин, недоразвитие первичных и вторичных половых признаков, дисгенезия гонад, сопровождающаяся первичной аменореей, у 20% больных имеются пороки сердца (коарктация аорты, стеноз аорты, пороки развития митрального клапана), у 40% — пороки почек (удвоение мочевыводящих путей, подковообразная почка).

У больных, имеющих клеточную линию с Y-хромосомой, может развиваться гонадобластома, часто наблюдается аутоиммунный тиреоидит. Интеллект страдает редко. Недоразвитие яичников приводит к бесплодию. Для подтверждения диагноза наряду с исследованием клеточ периферической крови проводятся биопсия кожи и исследование фибробластов. В некоторых случаях генетическое исследование позволяет выявить синдром Нунан, который имеет схожие фенотипические проявления, однако этиологически не связан с синдромом Шерешевского-Тернера. В отличие от последнего при синдроме Нунан заболеванию подвержены как мальчики, так и девочки, а в клинической картине доминирует задержка умственного развития, характерен Тернер-фенотип при нормальном мужском или женском кариотипе. У большинства больных синдромом Нунан имеется нормальное половое развитие и сохранена фертильность. В большинстве случаев заболевание не сказывается на продолжительности жизни пациентов.

Синдром Клайнфелтера. Частота встречаемости 1: 1000 мальчиков. Кариотип 47,XXY. У 80% мальчиков с синдромом Клайнфелтера в 20% случаев обнаруживается мозаицизм, при котором одна из клеточных линий имеет кариотип 47,XXY. Возвратный риск для синдрома Клайнфелтера не превышает общепопуляционные показатели и составляет 1 случай на 2000 живорожденных детей. Фенотип мужской.

Клиника отличается широко разнообразием и неспецифичностью проявлений. У мальчиков с этим синдромом рост превышает средние показатели, характерные для данной семьи, у них длинные конечности, женский тип телосложения, гинекомастия. Слабо развит волосяной покров, снижен интеллект. Вследствие недоразвития семенников слабо выражены первичные и вторичные половые признаки, нарушено течение сперматогенеза. Половые рефлексы сохранены. Иногда эффективно раннее лечение мужскими половыми гормонами. Чем больше в наборе X-хромосом, тем значительно ниже интеллект. Инфантильность и поведенческие проблемы при синдроме Клайнфелтера создают трудности социальной адаптации.

Иногда возможны случаи увеличения количества Y-хромосом: XYY, XXYY и др. При этом больные имеют признаки синдрома Клайнфелтера, высокий рост (в среднем 186 см) и агрессивное поведение. Могут быть аномалии зубов и костной системы. Половые железы развиты нормально. Чем больше в наборе Y-хромосом, тем значительно ниже интеллект, агрессивность поведения.

Помимо полных трисомий и моносомий, известны синдромы, связанные с частичными трисомиями и моносомиями практически по любой хромосоме. Однако эти синдромы встречаются реже одного случая на 100 000 рождений.

Диагностика НБ. В клинической генетике для диагностики различных форм наследственной патологии применяются: клинко-генеалогический метод, специальные и дополнитель-



Таблица 1

Схема обследования беременной женщины по оценке состояния внутриутробного развития плода (согласно приказу МЗ РФ №457 от 28.12.2000 г.)

Вид исследования	Цель исследования
Первый этап исследования (10-14 нед. беременности)	
УЗИ-обследование всех беременных женщин в женских консультациях Аспирация ворсин хориона (по показаниям): - возраст беременной старше 35 лет; - семейное носительство хромосомной аномалии; - семейная отягощенность идентифицированным моногенным заболеванием; - УЗИ-маркеры (расширенное ТВП).	Установление срока и характера течения беременности. Обязательная оценка толщины воротникового пространства, состояние хориона. Формирование группы риска по хромосомной патологии и по некоторым ВПР у плода. Цитогенетическая диагностика хромосомной патологии, определение пола плода. Диагностика конкретной формы моногенного заболевания методами биохимического или ДНК-диагностики по клеткам плода.
Второй этап исследования (20-24 нед. беременности)	
УЗИ-обследование Доплеровское исследование маточно-плацентарного кровотока	Детальная оценка анатомии плода с целью обнаружения у него пороков развития, маркеров хромосомных болезней, ранних форм задержки развития плода, патологии плаценты, аномального количества вод. Формирование группы риска по развитию гестоза, задержки развития плода, плацентарной недостаточности в третьем триместре. Формирование группы риска по рождению детей с хромосомными болезнями и некоторыми ВПР. Цитогенетическая диагностика хромосомных болезней у плода. Диагностика конкретной формы моногенного заболевания методами биохимического или ДНК- диагностики по клеткам плода.
Третий этап исследования (32-34 нед. беременности)	
УЗИ-обследование всех беременных женщин в женских консультациях	Оценка темпов роста плода, выявление ВПР с поздним проявлением. Оценка состояния развития плода.

ные (лабораторные, инструментальные) методы исследования.

Медико-генетическое консультирование

Основная цель медико-генетического консультирования — информировать заинтересованных лиц о вероятности риска появления в потомстве больных. К медико-генетическим мероприятиям относится также пропаганда генетических знаний среди населения, так как это способствует более ответственному подходу к деторождению. Медико-генетическая консультация воздерживается от мер принудительного или поощрительного характера в вопросах деторождения или вступления в брак, принимая на себя лишь функцию информации.

Медико-генетическое консультирование (МГК) — это специализированная помощь населению по предупреждению появления в семье больных с наследственной патологией, по выявлению, консультированию больных с НБ, информированию населения о НБ, а также способах его предупреждения и лечения.

Основные задачи МГК:

- установление точного диагноза наследственного заболевания и определение типа наследования заболевания в данной семье;
- составление прогноза рождения ребенка с наследственной болезнью, расчет риска повторения болезни в семье;
- определение наиболее эффективного способа профилактики, помощь семье в принятии правильного решения;
- пропаганда медико-генетических знаний среди врачей, населения.

Показания для МГК:

- задержка физического развития; карликовый рост (не более 140 см для взрослых), врожденные деформация верхних и/или нижних конечностей, пальцев, позвоночника, грудной клетки, черепа, деформация лица, изменение числа пальцев на руках и ногах, синдактилия, комбинации врожденных уродств, врожденная ломкость костей;

— задержка полового развития, неопределенный пол; недоразвитие НПО и вторичных половых признаков;

— задержка умственного развития, умственная отсталость, врожденная глухота или глухонмота;

— повышенное количество стигм дизэмбриогенеза;

— множественные пороки развития или сочетание изолированных пороков и малых аномалий развития;

— атрофия мышц, гипертрофия мышц, спастическое подергивание мышц, насильственные движения, параличи, не-травматическая хромота, нарушение походки, неподвижность или тугоподвижность в суставах;

— слепота, микрофтальм, врожденная катаракта, врожденная глаукома, колобомы, аниридия, нистагм, птоз, прогрессирующее ухудшение сумеречного зрения;

— сухость или усиленное ороговение кожи ладоней и подошв, других участков тела, пятна коричневого цвета и множественные опухоли на коже, спонтанное или индуцированное образование пузырей, отсутствие ногтей, алопеция, непро-резывание зубов;

— хронические прогрессирующие заболевания неясного генеза;

— резкое ухудшение состояния после кратковременного периода нормального развития ребенка. Бессимптомный промежуток может составлять от нескольких часов до недель и зависит от природы дефекта, режима питания и других факторов;

— вялость или, наоборот, повышенный тонус и судороги у новорожденного, непрекращающаяся рвота у новорожденного, прогрессирующие неврологические расстройства;

— необычный запах тела и/или мочи («сладкий», «мышинный», «вареной капусты», «потных ног») и др.;

— наличие в семье наследственной патологии, пороков развития, сходные случаи заболевания в семье, случаи внезапной смерти ребенка в раннем возрасте;

— бесплодие, привычное невынашивание, мертворождение;

— кровнородственный брак.

Еще до планирования деторождения, а также при рождении больного ребенка (ретроспективно), каждая супружеская пара должна пройти медико-генетическое консультирование.

Этапы МГК:

1. Верификация клинического диагноза наследственного (или предположительно наследственного).

2. Установление характера наследования заболевания в консультируемой семье.

3. Оценка генетического риска повторения заболевания (генетический прогноз).

4. Определение способов профилактики.

5. Объяснение обратившимся смысла собранной и проанализированной медико-генетической информации.

Методы пренатальной диагностики наследственных болезней. Пренатальная диагностика связана с решением ряда биологических и этических проблем до рождения ребенка, так как при этом речь идет не об излечении болезни, а о предупреждении рождения ребенка с патологией, не поддающейся лечению (обычно путем прерывания беременности с согласия женщины и проведения перинатального консилиума). При современном уровне развития пренатальной диагностики можно установить диагноз всех хромосомных болезней, большинства врожденных пороков развития, энзимопатий, при которых известен биохимический дефект. Часть из них можно установить практически на любом сроке беременности (хромосомные болезни), часть — после 11-12-й недели (редукционные пороки

конечностей, атрезии, анэнцефалию), часть — только во второй половине беременности (пороки сердца, почек, ЦНС).

Показания для пренатальной диагностики:

— наличие в семье точно установленного наследственного заболевания;

— возраст матери старше 37 лет;

— носительство матерью гена X-сцепленного рецессивного заболевания;

— наличие в анамнезе у беременных спонтанных аборт в ранние сроки беременности, мертворождений неясного генеза, детей с множественными пороками развития и с хромосомной патологией;

— наличие структурных перестроек хромосом (особенно транслокаций и инверсий) у одного из родителей;

— гетерозиготность обоих родителей по одной паре аллелей при патологии с аутосомно-рецессивным типом наследования;

— беременные из зоны повышенного радиационного фона.

В настоящее время применяются не прямые и прямые методы пренатальной диагностики.

При не прямых методах обследуют беременную (акушерско-гинекологические методы, сыворотка крови на альфа-фетопротеин, ХГЧ, н-эстриол, РАРР-а белок); при прямых — плод.

К прямым неинвазивным (без хирургического вмешательства) методам относится ультрасонография; к прямым инвазивным (с нарушением целостности тканей) — хорионбиопсия, амниоцентез, кордоцентез и фетоскопия.

Ультрасонография (эхография) — это использование ультразвука для получения изображения плода и его оболочек, состояния плаценты. Начиная с 5-й недели беременности можно получить изображение оболочек эмбриона, а с 7-й недели — и его самого. К концу 6-й недели беременности можно зарегистрировать сердечную деятельность эмбриона. В первые два месяца беременности ультразвуковое исследование еще не позволяет выявить аномалии развития плода, но можно определить его жизнеспособность. На 12-20-й неделе беременности уже возможна диагностика близнецовой беременности, локализации плаценты, пороки развития ЦНС, ЖКТ, МПС, костно-суставной системы, ВПС и др. [1, 3, 4, 8, 10].

По общему мнению, метод безопасен, поэтому продолжительность исследования не ограничена и в случае необходимости его можно применять повторно. При физиологическом течении беременности необходимо проводить трехкратное УЗИ, а при беременности с высоким риском осложнений оно проводится повторно с интервалами в 2 нед.

УЗИ позволяет обнаружить у плода аномалии развития в 85-90% случаях — анэнцефалию, гидроцефалию, поликистоз или агенезию почек, дисплазию конечностей, гипоплазию легких, множественные врожденные пороки, пороки сердца, водянку (отек) плода и плаценты и др. Ультразвуковое исследование позволяет получить данные о размерах плода (длина туловища, бедра, плеча, бипариетальный диаметр головы), о наличии у него дисморфии, о функции миокарда, об объеме амниотической жидкости и размерах плаценты.

Допплеровское ультразвуковое сканирование (а также цветная доплерометрия) отражает кровообращение в различных тканях плода.

Эхография плаценты позволяет установить ее расположение, наличие отслойки ее отдельных участков, кисты, кальцификаты (признак «старения» плаценты). Истончение или

утолщение плаценты свидетельствует о вероятности фетоплацентарной недостаточности.

Широкое распространение получила триада методов исследования: исследование уровня альфа-фетопротеина, содержания хорионического гонадотропина (ХГ) и свободного эстриола в крови женщин во 2-м триместре беременности. Содержание альфа-фетопротеина определяется также в амниотической жидкости, а свободный эстриол — в моче беременных. Отклонения плазматического уровня альфа-фетопротеина, хорионического гонадотропина, свободного эстриола у беременной служат индикаторами высокого риска для плода. Пороговыми (указывающими на высокий риск) считаются уровни альфа-фетопротеина и ХГ в крови беременной, превышающие 2 МоМ, а для сниженного уровня альфа-фетопротеина при болезни Дауна пороговая величина — менее 0,74 МоМ. Снижение уровня свободного эстриола, соответствующее значению 0,7 МоМ и ниже, также принимается как пороговое, свидетельствующее о фетоплацентарной недостаточности.

Альфа-фетопротеин обнаруживается в амниотической жидкости уже на 6-й неделе беременности (1,5 мкг/мл); наиболее высокая его концентрация наблюдается на 12-14-й неделе (около 30 мкг/мл); затем она резко снижается и на 20-й неделе составляет лишь 10 мкг/л. Хорошие результаты дает определение уровня альфа-фетопротеина в сыворотке крови матери на сроках 16-20 нед. беременности. Его повышение обусловлено поступлением этого белка из сыворотки крови плода через плаценту при некоторых пороках развития.

Все беременные с измененным содержанием альфа-фетопротеина в крови нуждаются в дополнительном обследовании. Содержание альфа-фетопротеина в биологических жидкостях повышено при множественных пороках развития, спинномозговой грыже, гидроцефалии, анэнцефалии, пороках развития желудочно-кишечного тракта и дефектах передней брюшной стенки, гидронефрозе и агенезии почек, а также при фетоплацентарной недостаточности, задержке внутриутробного развития плода, многоплодной беременности, презклампсии, реус-конфликте и вирусном гепатите В.

В случаях хромосомных болезней у плода (например, болезнь Дауна) или наличия у беременной сахарного диабета 1 типа, напротив, концентрация альфа-фетопротеина в крови беременных снижена.

Повышение уровня ХГ и его свободных бета-субъединиц более 2 МоМ свидетельствует о задержке внутриутробного развития плода, высоком риске антенатальной гибели плода, отслойке плаценты или о других видах фетоплацентарной недостаточности.

В настоящее время исследование сывороточных маркеров проводится в 1-м триместре беременности одновременно определением специфического для беременных белка А. (РАРР-а) и ХГЧ. Это позволяет диагностировать болезнь Дауна и некоторые другие хромосомные аномалии у плода уже на 10-13-й неделях гестации.

Инвазивные методы диагностики

Хорионбиопсия — взятие эпителия ворсинок хориона для исследования проводятся трансабдоминально под контролем ультразвукографии между 9-й и 14-й неделями гестации.

Плацентопункция проводится с 15 по 20 нед. беременности.

Полученная ткань используется для цитогенетических и биохимических исследований и анализа ДНК. С помощью этого метода можно выявлять все виды мутаций (генные, хромосомные и геномные). При выявлении каких-либо отклонений в развитии плода, и родители решают прервать беременность, то прерывание беременности до 12-й недели.

Амниоцентез — получение амниотической жидкости и клеток плода для последующего анализа. Это исследование стало возможным после того, как была разработана технология трансабдоминального амниоцентеза, проводимого под контролем УЗИ. Получение исследуемого материала (клетки и жидкость) возможно на 16-й неделе беременности. Амниотическая жидкость используется для биохимических исследований (выявляются генные мутации), а клетки — для анализа ДНК (выявляются генные мутации), цитогенетического анализа и выявления X- и Y-хроматина (диагностируются геномные и хромосомные мутации). Простые биохимические исследования амниотической жидкости могут дать ценную диагностическую информацию — исследования содержания билирубина, эстриола, креатинина, кортизола, 17-оксипрогестерона, соотношения содержания лецитина и сфингомиелина. Диагностика адреногенитального синдрома у эмбриона (недостаточность 21-гидроксилазы) возможна уже на 8-й неделе гестации, когда в амниотической жидкости обнаруживается повышенное содержание 17-гидроксипрогестерона.

Исследование спектра аминокислот амниотической жидкости позволяет выявить некоторые наследственные болезни обмена веществ у плода (аргинин-янтранную ацидурию, цитруллинурию и др.), а определение спектра органических кислот используется для диагностики органических ацидурий (пропионовая, метилмалоновая, изовалериановая ацидурия и др.).

Для распознавания тяжести гемолитической болезни у плода при резус-сенсбилизации беременной производится прямое спектрофотометрическое исследование амниотической жидкости.

Кордоцентез — взятие крови из пуповины плода, клетки и сыворотка которой используются для цитогенетических, молекулярно-генетических и биохимических исследований. Эта процедура проводится в срок с 21-й по 24-ю неделю беременности под контролем УЗИ. Кордоцентез может быть осуществлен также при проведении эмбриофетоскопии. Например, определение вирусоспецифической ДНК или РНК (методом обратной транскрипции) в крови плода имеет решающее значение для диагностики внутриутробных инфекций — ВИЧ, краснухи, цитомегалии, парвовируса В19.

Фетоскопия — осмотр плода фиброоптическим эндоскопом, введенным в амниотическую полость через переднюю стенку матки. Метод позволяет осмотреть плод, пуповину, плаценту и произвести биопсию. Фетоскопия сопровождается высоким риском прерывания беременности и технически сложна, поэтому имеет ограниченное применение.

Современные технологии позволяют осуществлять биопсию кожи, мышц, печени плода для диагностики генодерматозов, мышечных дистрофий, гликогенозов и других тяжелых наследственных заболеваний.

Риск прерывания беременности при применении инвазивных методов пренатальной диагностики составляет 1-2%.

Везикоцентез, или пункция мочевого пузыря плода, используется для получения его мочи для исследования в случаях серьезных заболеваний и пороков развития органов мочевой системы.

Доимплантационная диагностика серьезных наследственных болезней стала возможной в последнее десятилетие благодаря разработке технологии экстракорпоральной оплодотворения и использования полимеразной цепной реакции для получения множественных копий эмбриональной ДНК. На стадии дробления оплодотворенной яйцеклетки (бластоцисты), когда зародыш состоит из 6-8 отдельных клеток, методами микроманипуляции отделяется одна из них для выделения ДНК, ее мультимпликации и последующего анализа с помощью ДНК-зондов (праймерная полимеразная цепная реакция, Southern-



Структура хромосомных аномалий за 1991-2008 гг.

№ п/п	Нозология	Кол-во	Процент от всей патологии
1	С. Дауна	217	35,57
2	С. Шерешевского – Тернера	114	18,68
3	С. Клайнфельтера	76	12,45
4	С. Эдвардса	6	0,9
5	С. Патау	4	0,65
6	Полисомия по У-хромосоме	4	0,65
7	Полисомия по Х-хромосоме	6	0,9
8	Аномалии по половым хромосомам	18	2,95
9	Малые аномалии хромосом	66	10,82
10	Хромосомные абберрации	88	14,42
11	ХМЛ	12	1,96
	ИТОГО	610	100

blot, исследование полиморфизма рестрикционных фрагментов ДНК и др.). Эта технология применена для выявления наследственных болезней — Тея-Сакса, гемофилии, миодистрофии Дюшенна, хрупкой Х-хромосомы и ряда других. Однако она доступна немногим крупным центрам и отличается очень высокой стоимостью исследования.

Разрабатываются методы выделения клеток плода (эритробластов, трофобластов и др.), циркулирующих в крови беременной, для проведения цитогенетических, молекулярно-генетических и иммунологических анализов в диагностических целях. Пока такая диагностика возможна лишь в тех случаях, когда в клетках крови (эритроблестах) беременной имеются хромосомы или гены плода, например Y-хромосома, ген резус-фактора у резус-отрицательной женщины, антигены системы HLA, унаследованные от отца.

Дальнейшее развитие и распространение методов пренатальной диагностики наследственных заболеваний позволяют значительно снизить частоту наследственной патологии новорожденных.

Неонатальный скрининг

В рамках реализуемого Приоритетного национального проекта «Здоровье» предусмотрено расширение неонатального скрининга и сейчас проводится скрининг на фенилкетонурию, врожденный гипотиреоз, адреногенитальный синдром, галактоземия, муковисцидоз. Массовое обследование новорожденных (неонатальный скрининг) на НБО является основой профилактики наследственных болезней в популяциях. Неонатальная диагностика наследственных заболеваний позволяет определить распространенность заболевания на конкретной территории, в конкретном субъекте Российской Федерации и в целом по стране, обеспечить раннее выявление детей,

страдающих наследственными заболеваниями и своевременно начать лечение, предупредить инвалидность и развитие тяжелых клинических последствий, снизить детскую смертность от наследственных заболеваний, выявить семьи, нуждающиеся в генетической консультации с целью предупреждения рождения детей с данными наследственными заболеваниями.

В медико-генетической консультации перинатального Президентского центра МЗ СР ЧР проводится неонатальный скрининг, учет всех родившихся и выявленных больных с наследственной патологией. Создан Республиканский регистр наследственных заболеваний, позволяющий прогнозировать динамику генетического груза в популяции и разрабатывать необходимые медико-социальные мероприятия

Анализ по годам за последние годы не выявил достоверного роста частоты рождения детей с наследственной патологией в республике, но частота рождения детей с врожденными пороками растет из года в год, особенно ВПС.

Лечение наследственных заболеваний

Несмотря на большие успехи в совершенствовании цитогенетических, биохимических и молекулярных методов в изучении этиологии и патогенеза НЗ, по-прежнему, основным остается симптоматическое лечение, которое мало отличается от лечения любых других хронических заболеваний. И все же в настоящее время в арсенале врачей-генетиков находится немало средств патогенетического лечения; в первую очередь это касается наследственных болезней обмена (НБО). Клинические проявления при НБО являются итогом нарушений в цепи превращений (метаболизма) продуктов (субстратов) в организме человека; мутация гена приводит к дефектной работе ферментов и коферментов. Патогенетическая терапия разработана примерно для 30 НБО. Существует несколько направлений терапии НБО:

1. Диетотерапия. Ограничение или полное прекращение поступления в организм продуктов, метаболизм которых нарушен в результате ферментативного блока. Этот прием используется в случаях, когда избыточное накопление субстрата оказывает токсичное действие на организм. Иногда (особенно когда субстрат не является жизненно необходимым и может синтезироваться в достаточном количестве обходными путями) такая диетотерапия оказывает очень хороший эффект. Типичный пример — галактоземия. Несколько сложнее дело обстоит при фенилкетонурии. Фенилаланин — незаменимая аминокислота, поэтому ее нельзя полностью исключать из пищи, а надо индивидуально подбирать для больного физиологически необходимую дозу фенилаланина. Также диетотерапия разработана для тирозинемии, лейциноза, наследственной непереносимости фруктозы, гомоцистинурии и т.д.

2. Восполнение коферментов. При ряде НБО изменяется не количество необходимого фермента, а его структура, в результате чего нарушается связывание с коферментом, наступает метаболический блок. Чаще всего речь идет о витаминах. Дополнительное введение больному коферментов (чаще определенных доз витаминов) дает положительный эффект. В качестве таких «помощников» используют пиридоксин, кобаламин, тиамин, препараты карнитина, фолаты, биотин, рибофлавин и т.д.

3. Усиленное выведение токсических продуктов, накапливающихся в случае блокирования их дальнейшего метаболизма. К числу таких продуктов относится, например, медь при болезни Вильсона-Коновалова (для нейтрализации меди больному вводят D-пеницилламин), железо при гемоглобинопатиях (для предотвращения гемосидероза паренхиматозных органов назначают десферал).

Результаты скрининга новорожденных на наследственные болезни обмена в Чувашской Республике за период с 1999-2008 гг.

Наследственное заболевание обмена веществ	Обследовано новорожденных	Выявлено больных	Частота заболевания в Чувашской Республике	Частота заболевания в РФ (Новиков П.В., 2008)
Фенилкетонурия	117 559	18	1 : 6531	1 : 7 697
Врожденный гипотиреоз	115 878	56	1 : 2069	1 : 4 132
Муковисцидоз	43187	3	1 : 14395	1 : 11 585
Адреногенитальный синдром	43187	2	1 : 21593	1 : 8 662
Галактоземия	39849	1	1 : 39849	1 : 32 692

4. Искусственное введение в организм больного продукта блокированной у него реакции. Например, прием цитидиловой кислоты при оротоацидурии (заболевание, при котором страдает синтез пиримидинов) устраняет явления мегалобластической анемии.

5. Воздействие на «испорченные» молекулы. Этот метод применяется для лечения серповидно-клеточной анемии и направлен на уменьшение вероятности образования кристаллов гемоглобина 3. Ацетилсалициловая кислота усиливает ацетилирование HbS и таким путем снижает его гидрофобность, обуславливающую агрегацию этого белка.

6. Возмещение отсутствующего фермента. Такой метод успешно применяется при лечении адрено-генитального синдрома (введение стероидных гормонов с глюко- и минералокортикоидной активностью), гипофизарного нанизма (введение гормона роста), гемофилии (антигемофильный глобулин). Однако для эффективного лечения необходимо знать все тонкости патогенеза заболевания, его биохимических механизмов. Новые успехи на этом пути связаны с достижениями физико-химической биологии, геной инженерии и биотехнологии.

7. Блокирование патологической активности ферментов с помощью специфических ингибиторов или конкурентное торможение аналогами субстратов данного фермента. Этот метод лечения применяется при избыточной активации систем свертывания крови, фибринолиза, а также при освобождении из разрушенных клеток лизосомальных ферментов.

8. Все большее применение в лечении НЗ находит трансплантация клеток, органов и тканей. Тем самым в организм больного вместе с органом или тканью вводится нормальная генетическая информация, обеспечивающая правильный синтез и работу ферментов и предохраняющая организм от последствий произошедшей мутации. Аллотрансплантация используется для лечения: синдромов Ди Джорджи (гипоплазия тимуса и параситовидных желез) и Незелофа — пересадка тимуса; остеопетроза рецессивного, мукополисахаридозов, болезни Гоше, анемии Фанкони — пересадка костного мозга; первичных кардиомиопатий — пересадка сердца; болезни Фабри, амилоидозе, синдроме Альпорта, наследственного поликистоза почек — пересадка почек и т.д.

9. Последнее новое направление в лечении наследственных болезней — генотерапия. Данное направление основано на переносе генетического материала в организм человека, и не-

обходимо соблюдение следующих условий: расшифровка гена, вызывающего заболевание, знание биохимических процессов в организме, контролируемых этим геном, успешная доставка гена в клетки-мишени (через системы векторов с использованием вирусов, химических и физических методов) и длительная эффективная работа перенесенного гена в организме.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гинтер Е.К. Гинтер Е.К., Зинченко Р.А. Наследственные болезни в российских популяциях. Вестник ВОГиС 2006; т. 10: 1: 106-125.
2. Гинтер Е.К. Медицинская генетика: учебник. М. 2003. 448 с.
3. Вахарловский В.Г., Романенко О.П., Горбунова В.Н. Генетика в практике педиатра: руководство для врачей. СПб. 2009. 288 с.
4. Валивач М.Н., Бугембаева М.Д. Краткий справочник диагностических критериев для врачей, МКБ-10, 2003.
5. Зинченко Р.А., Ельчинова Г.И., Козлова СИ. и др. Эпидемиология наследственных болезней в Республике Чувашия. Медицинская генетика 2002; т. 1:1: 24-33
6. Зинченко Р.А., Козлова С.И., Галкина В.А., Гинтер Е.К. Встречаемость изолированной брахидактилии В в Чувашии. Медицинская генетика 2004; т. 3: 11: 533.
7. Зинченко Р.А., Мордовцева В.В., Петров А.Н., Гинтер Е.К. Наследственный рецессивный гипотрихоз в республиках Марий Эл и Чувашия. Медицинская генетика 2003; т. 2: 6: 267-272.
8. Козлова С.И., Демикова Н.С. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. М., 2007. 448 с.
9. Козлова С. И., Демикова Н. С. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование: атлас-справочник 3-е изд., перераб. и доп. Издательство: Товарищество научных изданий "КМК" Год издания: 2007. 448 с.
10. Пренатальная диагностика наследственных и врожденных болезней. Под редакцией акад. РАМН, проф. Э.К.Филамазяна, чл.-корр. РАМН, проф. В.С.Баранова. М. 2007. 416 с.
11. Петровский В.И. Первая медицинская помощь. Популярная энциклопедия, М., 1994.
12. McKusick V.A. Online Mendelian inheritance in man. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/OMIM>.