

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
АМУРСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
КАФЕДРА ДЕТСКИХ БОЛЕЗНЕЙ ЛЕЧЕБНОГО ФАКУЛЬТЕТА**

О.С. Юткина, А.Ф. Бабцева

ДИАГНОСТИКА НАСЛЕДСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

*учебное пособие для студентов лечебного и педиатрического
факультетов, ординаторов*

Благовещенск, 2012

УДК 616 - 056.7 - 07

Диагностика наследственных заболеваний: учебное пособие /О.С. Юткина, А.Ф. Бабцева/ Благовещенск: Буквица, 2012. - 27 с.

Рецензенты:

зав. кафедрой педиатрии ГБОУ ВПО Амурская ГМА, д.м.н. Е.Б. Романцова

ассистент кафедры детских болезней ГБОУ ВПО Амурская ГМА, к.м.н. Э.Л. Чупак.

Учебное пособие «Диагностика наследственных заболеваний» составлено в соответствии с программой по медицинской генетике для студентов высших медицинских учебных заведений. В пособии представлен достаточный объем информации по диагностике наследственной и врожденной патологии, включающий вопросы семиотики, общих и специальных методов клинической генетики используемых при постановке диагноза наследственного заболевания, особенности клинико-морфологического осмотра больного, признаки наследственных заболеваний. Особое внимание уделено неонатальному скринингу. При составлении учебного пособия использованы современные монографии, материалы периодической печати, данные интернет-сайтов.

Пособие предназначено для студентов лечебного, педиатрического факультетов, ординаторов, изучающих дисциплины педиатрического профиля.

Рекомендовано к печати ЦМК№3, ЦКМС ГБОУ ВПО Амурская ГМА, 2012.

Наследственные болезни имеют большой удельный вес в общей патологии человека. Диагностика наследственной патологии - сложный и трудоёмкий процесс, в связи с разнообразием и сходством некоторых наследственных форм с ненаследственными болезнями (фенокопии), а также в связи с наличием редко встречающихся наследственных болезней (1:200000). Трудности диагностики обусловлены тем, что нозологический спектр наследственных болезней очень широк (более 3500 форм). Поэтому знание основных принципов клинической генетики поможет заподозрить наследственные болезни, а после дополнительных консультаций с врачом-генетиком, проведения параклинических и лабораторно-генетических обследований поставить точный диагноз.

Чтобы не «пропустить» наследственную болезнь, врач должен помнить о том, что наследственные болезни могут протекать под «маской» ненаследственных. В ряде случаев наследственная патология может сопутствовать основному, ненаследственному заболеванию, по поводу которого больной обратился к врачу.

ЭТАПЫ ПОСТАНОВКИ ДИАГНОЗА НАСЛЕДСТВЕННОЙ БОЛЕЗНИ

1) общее клиническое обследование больного в соответствии с современными требованиями, описанными в соответствующих руководствах;

2) при подозрении на наследственную болезнь необходимо проведение специализированного дифференциально-диагностического обследования.

При общем клиническом обследовании постановка диагноза должна завершиться одним из трёх заключений:

1) **диагноз ненаследственного заболевания** (достаточно общего клинического и лабораторного обследования - такие диагнозы, как конъюнктивит, пневмония и т.д. не требуют генетического обследования);

2) **диагноз наследственной болезни** (клинического и параклинического обследования достаточно для диагностики таких «классических» наследственных заболеваний, как ахондроплазия, нейрофиброматоз, ретинобластома и т.д.);

3) **подозрение, что болезнь наследственная** (требуется применения специальных, дополнительных методов обследования - параклинических, лабораторно-генетических).

В клинической генетике для постановки диагноза используют **синдромологический метод**. С помощью предметно-образных знаков обозначают главные признаки врожденного или наследственного заболевания (синдрома). **Синдромологический подход** основан на общем клиническом методе обследования больных. Обязательным условием его применения служит знание врачом основных понятий клинической генетики, особенно таких базовых понятий, как: наследственный материал и уровни его организации, формы наследственной патологии, врожденное и наследственное заболевание (синдром), большая и малая аномалия развития.

Термин «**синдром**» в клинической генетике употребляется не для обозначения совокупности симптомов, объединённых единым патогенезом, а

для обозначения самостоятельных нозологических единиц. Многие нозологически идентифицированные наследственные болезни называют синдромами. Обусловлено это тем, что такие нозологические формы были первоначально описаны как симптомокомплексы без понимания их этиологии. Хотя в дальнейшем расшифровывалась наследственная этиология данного симптомокомплекса или синдрома вплоть до полной генетической характеристики (хромосомные болезни, генные болезни, митохондриальные болезни), за наследственными болезнями, описанными вначале как синдромы, остался термин «синдром».

Клиническая диагностика наследственных болезней основывается на данных клинического, генеалогического и параклинического обследования:

I. Клинический метод.

II. Клинико-генеалогический метод.

III. Параклинический методы: 1) Общие. 2) Специальные.

I. Клинический метод (анамнез жизни и заболевания, объективное обследование больного и его родственников).

1) Анамнез жизни:

- Место жительства и возраст родителей, наличие профессиональных вредностей, экологическая обстановка.

- Акушерско-гинекологический анамнез матери (наличие спонтанных выкидышей, особенно на ранних сроках, мертворождений, рождений детей с ВПР и наследственными заболеваниями, смерть детей в раннем возрасте, длительный предшествующий период бесплодия, хронические воспалительные заболевания урогенитальной зоны, в том числе инфекции, передаваемые половым путем). Грамотная и тщательная оценка акушерского и перинатального анамнеза, с учетом различных факторов риска.

- Течение настоящей беременности (перенесенные заболевания, периоды гипертермии, медицинские вмешательства, прием лекарственных препаратов, воздействие тератогенных и мутагенных факторов на эмбрион и плод и др.).

- Весо-ростовые показатели при рождении (ЗВУР по гипопластическому и диспластическому типу, макросомия, макро- и микроцефалия, соответствие сроку гестации).

- Динамика весоростовых показателей и нервнопсихического развития на 1-м году жизни (остановка, регрессия, дисгармоничность).

2) Анамнез заболевания: время манифестации первых симптомов, динамика клинической картины, резистентность к терапии, склонность к затяжному и хроническому течению, полисистемность поражения, наличие нетипичных и особенных симптомов.

3) Объективный или клинико-морфологический осмотр.

Любое нарушение морфогенеза имеет диагностическую значимость, при обследовании больных необходимо проводить осмотр на предмет выявления признаков дизморфогенеза.

Семиотика наследственной патологии изучает признаки (симптомы) наследственных болезней, вызванных взаимодействием наследственных и средовых факторов.

Общая врачебная подготовка включает знание основных признаков и особенностей клинических проявлений наследственной патологии, общих принципов клинической диагностики, особенностей осмотра и физикального обследования пациентов и их родственников, клинико-генеалогический метод, синдромологический подход к диагностике наследственных болезней, оценку параклинических исследований. Решающее значение в диагностике наследственных болезней имеют лабораторные генетические исследования: цитогенетические, молекулярно-генетические, биохимические и др.

Цель **клинико-морфологического осмотра** при наследственных болезнях, заключается в оценке морфотипа пораженного ребенка, когда диагностика основывается на внешнем «узнавании» того или иного синдрома - «портретная» диагностика. Во многих случаях выявляется характерный внешний вид больного, который делает разных больных из разных семей более схожими друг с другом, чем даже близкие родственники. Например: лицо эльфа (синдром Вильямса), птицеголовая карликовость (синдром Секкеля), гаргоилический дисморфизм (мукополисахаридозы и муколипидозы), кошачий крик (синдром делеции короткого плеча хромосомы 5), кошачий глаз (синдром Шмида - Фраккаро), глаза лани (синдром частичной моносомии по длинному плечу хромосомы 22) и т. д. Внимание врача должно быть направлено также на выявление таких знаков у близких родственников больного.

Признаки дизморфогенеза являются составной частью наследственных и врождённых болезней. Они встречаются практически по всем системам и весьма разнообразны. Некоторые представления об их видах и числе можно найти в «Словаре признаков дизморфогенеза». Большинство **признаков дизморфогенеза** нарушают функцию того органа, к которому они относятся.

Однако несколько десятков признаков не нарушают функции. Они относятся к **микроаномалиям развития, врождённым морфогенетическим вариантам или стигмам дизэмбриогенеза** - это такие морфологические отклонения в развитии, которые выходят за пределы нормальных вариаций, но не нарушают функции органа (в отличие от врождённого порока развития). Они являются неспецифическими признаками эмбрионального дизморфогенеза, отражающими отклонения в гомеостазе развития и вызваны тератогенными факторами. **Стигмы дизэмбриогенеза** встречаются у здоровых людей, но наличие нескольких признаков (более 5-6) указывает на необходимость более внимательного обследования больного на предмет врождённой или наследственной патологии.

Огромное разнообразие наследственных синдромов и множественных врожденных пороков развития (МВПР) характеризуется различными сочетаниями отдельных признаков (симптомов), общее число которых по некоторым оценкам превышает три тысячи. Они делятся на 3 группы:

- *альтернативные*: либо есть, либо нет (преаурикулярные папилломы, шейные фистулы, четырехпальцевая складка ладони и т. д.);

- *измерительные*: признаки, определяемые количественным значением (удлинение, укорочение, увеличение, уменьшение и др.; арахнодактилия, брахидактилия, макроцефалия, микроцефалия и т. д.);

- *описательные*: признаки, характеризующиеся изменениями кожи, волос, мягких тканей и др., которые требуют сравнительных характеристик (пятна на коже цвета «кофе с молоком», «птичье лицо», «свистящее лицо», «лицо эльфа» и т. д.).

Патологический фенотип наследственного синдрома складывается из сочетания симптомов (минимальные диагностические признаки), создающих специфическое «фенотипическое ядро» заболевания, являющееся основой для установления диагноза.

Наряду с высокоинформативными симптомами в структуре наследственных синдромов присутствуют и фоновые признаки: симптомы, встречающиеся при многих наследственных синдромах, а также и в общей популяции, создающие фон «диспластичного» ребенка: эпикант, деформация ушных раковин, высокое небо, измененная дерматоглифика, клинодактилия, различные варианты синдактилии и т.д. Диагностическая значимость отдельно взятого признака этой группы невелика, однако недооценивать их не следует, особенно, когда к ребенку есть более серьезный повод «для претензий» в виде задержки физического, интеллектуального или полового развития и т.д.

Для их выявления детально оцениваются:

- физическое развитие (антропометрия);
- костный возраст (своевременность закрытия зон роста длинных трубчатых костей);
- тип телосложения и наличие асимметрии скелета, его отделов;
- нарушение пигментации кожи, волос; структуры придатков кожи; сосудистые образования на коже, слизистых оболочках;
- наличие врожденных пороков развития и стигм дизэмбриогенеза;
- а-, гипо-, гипертрофии мышц, судороги, параличи;
- гипоплазия наружных и внутренних гениталий, отсутствие вторичных половых признаков, интерсексуальное строение наружных гениталий;
- своеобразный запах от кожи, пота и мочи больного;
- гепато-, сплено-, гепатоспленомегалия неясной этиологии;
- грубые аномалии скелета;
- слепота, врожденная катаракта, дефект радужки, птоз;
- нарушение слуха;
- судорожный синдром и другая неврологическая симптоматика;
- задержка психомоторного и речевого развития.

Признаки наследственного заболевания (синдрома) можно разделить на: **главные** (основные или специфические) **признаки**. В их числе:

- *патогномоничные признаки* (низкий рост при карликовости);
- *ведущие признаки* (атаксия и телеангиэктазии при синдроме Луи-Бар);

МОЗГОВОЙ ЧЕРЕП

форма головы

окружность головы

головной индекс

-без изменений;

-acroцефалия, брахицефалия (головной индекс 81,0 (для новорожденных - 83) и выше), долихоцефалия (головной индекс между 55 и 76 (для новорожденных - до 78)), гидроцефалия, макроцефалия, микроцефалия, платицефалия, пахицефалия, плагиоцефалия, скафоцефалия, тригоноцефалия, теменные бугры, выступающий затылочный бугор, плоский затылок, дефекты в костях черепа дефекты скальпа и др.;

ЛИЦО

-без изменений;

-плоское, овальное, длинное, круглое, квадратное, треугольное, узкое, асимметричное, старческое, гротескное, амимичное, “птичье”, “свистящее” др.;

ЛОБ

-без изменений;

-выступающий, выпуклый, высокий, покатый, широкий, узкий, скошенный и др.;

УШНЫЕ РАКОВИНЫ

продольный размер

поперечный размер

расположение

деформации

-без изменений;

-большие, маленькие, деформированные, гипопластичные, выступающие, низко- или высокорасположенные, ротированные кзади, с недоразвитием хрящей, с аномалиями завитка, противозавитка, козелка; с приросшими мочками, с аномалиями размеров мочки, с насечками на мочках, с преаурикулярными выростами и др.;

ОБЛАСТЬ ГЛАЗ, ВЕКИ, РЕСНИЦЫ, БРОВИ

расстояние между наружными углами глаз

расстояние между внутренними углами глаз

расстояние между зрачками

характер глазной щели, яблок, век, ресниц, бровей, надбровных дуг

-без изменений;

-гипер- (индекс межорбитальной окружности превышает 6,8) и гипотелоризм (индекс межорбитальной окружности соответствует 3,8 и ниже) глаз, монголоидные или антимонголоидные глазные щели, экзофтальм, эндофтальм, микрофтальм, макрофтальм, криптофтальм, птоз, эктропион, эпикант, телекант, катаракта, голубые склеры, гетерохромия радужных оболочек, корэктопия - смещение зрачка, поликория - несколько зрачков, синофриз, политрихия, дистихиаз, выступающие (уплощенные) надбровные дуги, аномалии слезоотделения и др.;

НОС

длина носа

ширина носа

-без изменений;

-маленький (большой), короткий (длинный), широкий (узкий), седловидный, плоский, вздернутый, клювовидный, шаровидный, с раздвоенным кончиком, с вывернутыми ноздрями, с гипоплазией крыльев и др.;

ФИЛЬТР

длина фильтра

-без изменений;

-глубокий (плоский), короткий (длинный), широкий и др.;

ГУБЫ, ПОЛОСТЬ РТА, НЕБО, ЯЗЫК, ЗУБЫ

ширина рта

характер изменений губ, полости рта, мягкого и твердого нёба, языка, уздечки языка, зубов, прикуса

-без изменений;

-микро- и макростомия, рот открытый, впалый, губы тонкие (толстые), губа отвислая, вывернутая, полная, приподнятая, изогнутая, вздернутая; небо узкое, широкое, высокое, арковидное, короткое; хейлосхиз, палатосхиз, хейлопалатосхиз, олиго- и гиподонтия, преждевременное прорезывание зубов, задержка в прорезывании зубов, выступающие резцы, открытый прикус (невозможность полностью сомкнуть зубы), глубокий прикус (нижние фронтальные зубы заходят высоко за верхние), микрогнатия (мелкая верхняя челюсть), макродонтия (слишком крупные центральные верхние резцы), микродонтия (непропорционально мелкие зубы), адонтия (врожденное отсутствие зубов), "рыбий зуб" (клык похож на резец), диастема, дисплазия эмали, ранний кариес; макро- и микроглоссия, анкилоглоссия, глоссоптоз, лобуляция языка, широкий альвеолярный отросток и др.;

ВЕРХНЯЯ И НИЖНЯЯ ЧЕЛЮСТИ

характер изменений верхней и нижней челюстей

-без изменений;

-микрогнатия, ретрогнатия, микрогения, прогнатизм и др.

ШЕЯ, ПЛЕЧЕВОЙ ПОЯС

характер изменений шеи, плечевого пояса

-без изменений;

-шея - длинная (короткая), с широким основанием, шейный птериgium, кривошея спастическая и др.;

-плечи - узкие, покатые и др.;

-ключицы - гипоплазия и др.;

ГРУДНАЯ КЛЕТКА

характер изменений грудной клетки

окружность грудной клетки

-грудная клетка - узкая (широкая), короткая (длинная), бочкообразная, щитовидная, воронкообразная, килевидная, а- или микроксифоидия (отсутствие

или маленький мечевидный отросток), асимметрия грудной клетки, недоразвитие грудной мышцы и др.;

-ребра - короткие, аномалии числа (добавочные), формы и др.;

МОЛОЧНЫЕ ЖЕЛЕЗЫ

-без изменений

-гипертелоризм сосков, гипотелоризм, ателия, множественные соски (полителия) и др.;

ЛОПАТКИ - выступающие, крыловидные и др.;

ПОЗВОНОЧНИК

характер изменений, позвоночника

-кифоз, кифоз-горб, сколиоз, кифосколиоз, лордоз, ограниченная подвижность позвоночника, люмбализация (у больного 6 поясничных позвонков вследствие отхода к ним одного крестцового), сакрализация (5-й поясничный позвонок имеет форму крестцового и срастается с первым сакральным позвонком), spina bifida и др..

ОБЛАСТЬ ЖИВОТА

характеристика области живота

окружность живота

-диастаз, гипо- или аплазия мышц передней брюшной стенки, расположение пупка, врожденные грыжи (белой линии живота, паховые, бедренные, пупочная) и др.;

НАРУЖНЫЕ ПОЛОВЫЕ ОРГАНЫ

характеристика наружных половых органов

-гипогонадизм, крипторхизм, анорхизм, монорхизм, макроорхизм, шалевидная мошонка, гипертрофия клитора, гипоплазия малых половых губ, недоразвитие больших половых губ, незаращение пахового канала и др.;

ВЕРХНИЕ И НИЖНИЕ КОНЕЧНОСТИ

длина верхней и нижней конечности

длина плеча, предплечья, кисти, ладони, среднего пальца кисти

длина бедра, голени, стопы, большого пальца стопы

характеристика суставов

-без изменений;

-долихостеномелия, брахи- и долихомелия, фокомелия, симптом трезубца, сандалевидная щель между 1 и 2 пальцами стопы, брахидактилия, арахнодактилия, изодактилия, камптодактилия, клинодактилия и др.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ - выделить основные признаки дисморфогенеза, стигмы дисэмбриогенеза, их значимость и общее количество, предположить наличие у больного наследственного заболевания (по фенотипическим признакам), патологии внутренних органов и составить приблизительный план обследования больного с целью постановки окончательного диагноза.

ПРИЗНАКИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

I признак - полисистемность и полиорганность поражения. В основе лежит плейотропия, т.е. множественное фенотипическое действие одного гена.

II признак - накопление определенных болезней у членов одной семьи. При анализе ведущая роль отводится клинико-генеалогическому методу, грамотно собранный семейный анамнез и анализ родословной помогает врачу в диагностике наследственного заболевания. При анализе родословной врач обязан учитывать пенетрантность и экспрессивность мутантного гена. В то же время наличие заболевания только у одного из членов родословной не исключает наследственного характера этой болезни (новая мутация, появление рецессивной гомозиготы).

III признак - редко встречающиеся специфические симптомы или их сочетание: голубые склеры при несовершенном остеогенезе, потемнение мочи на пленках при алкаптонурии, мышинный запах при фенилкетонурии и др.

IV признак - наличие у большинства больных малых аномалий развития (микропризнаков, стигм дизэмбриогенеза).

V признак - при многих наследственных заболеваниях у больных выявляется соматическая аплазия, гипоплазия или гиперплазия, в результате нарушения взаимодействия клеточных слоев в эмбриогенезе (преобладание процессов пролиферации или дегенерации).

VI признак - нарушение течения беременности и пренатального развития плода (прерывание беременности, мало- и многоводие, несоответствие размеров и массы плода и новорожденного их гестационному возрасту и др.).

VII признак - многие наследственные болезни носят врожденный характер. Фенотипическая картина около 25% генных болезней и практически все хромосомные синдромы начинают формироваться в антенатальный период.

VIII признак - клиническая манифестация заболевания зависит от возраста больного. Все наследственные болезни проявляются в определенном возрасте. Так большинство хромосомных синдромов (Дауна, Патау, Эдвардса) клинически проявляются с момента рождения ребенка, тогда как первые симптомы фенилкетонурии наблюдаются к концу 3-4 месяца жизни, миопатия Эрба-Рота проявляется в 20 лет, подагра - после 40 лет.

IX признак - многие наследственные заболевания весьма устойчивы к терапии, хотя в некоторых случаях лечение эффективно.

X признак - многие наследственные заболевания имеют медленное прогрессирующее хроническое течение, несмотря на проводимое лечение.

XI признак - этническая предрасположенность, т.е. накопление наследственных заболеваний у определенных национальностей. Причина такого накопления - нарушение панмиксии (случайного вступления в брак без учета генотипа). Примерами нарушения панмиксии служат изоляты. Изолят - популяция, численностью менее 1500 человек, в которой представители другой группы (национальной, религиозной и др.) составляют не более 1%, а частота внутригрупповых браков не менее 90%. Если изолят существует не менее 100 лет (4 поколения), то степень родства между его членами на уровне троюродных сибсов. Примеры заболеваний: талассемия - максимальная частота выявлена в Юго-Восточной Азии и в Дагестане; болезнь Тея-Сакса

(амавротическая идиотия) - липидоз с аутосомно-рецессивным типом наследования широко распространен среди евреев Ашкенази.

XII признак - при многих наследственных болезнях смерть наступает от заболеваний, осложняющих течение основного патологического процесса.

Общие клинические признаки наследственных болезней:

- отставание в умственном и физическом развитии,
- непереносимость пищевых и лекарственных веществ,
- в акушерском анамнезе частые выкидыши и мертворождения,
- первичное бесплодие (женское и мужское),
- первичная аменорея и недоразвитие вторичных половых признаков,
- необычный запах мочи и пота,
- кровнородственный брак.

Ценные диагностические признаки врач получает при осмотре больного с проведением антропометрии (длина и масса тела, телосложение, пропорции, длина конечностей и туловища, окружности и др.) для выявления микроаномалий развития (отклонения в развитии, которые выходят за пределы нормальных вариаций, но не нарушают функции органа). Они являются показателями эмбрионального дисморфогенеза и встречаются у людей и без наследственной патологии, но более 5-6 признаков указывает на необходимость обследования на врожденную или наследственную патологию.

При осмотре больного врач выявляет признаки, облегчающие дифференциальную диагностику. Например, запавшая переносица - признак мукополисахаридоза и ахондроплазии; искривление нижних конечностей - следствие не только рахита, но и 25 различных наследственных болезней. Умственная отсталость - имеется при более чем 100 наследственных синдромах. Наследственные формы заболеваний часто встречаются в практике окулистов: атрофия зрительных нервов наблюдается при 15 наследственных болезнях, катаракта и помутнение хрусталика - более чем при 30.

II. Клинико-генеалогический метод.

Генеалогия - учение о родословных, графическое изображение родственных связей между членами одной семьи в нескольких поколениях.

Клинико-генеалогический метод широко используется в практике медико-генетического консультирования. Метод решает следующие задачи: установление наследственного характера и типа наследования заболевания, пенетрантность гена, анализ сцепления и локализации генов на хромосомах, изучение интенсивности изменения наследственного материала (частоты мутаций) у человека, расшифровка механизмов взаимодействия генов, расчет риска рождения больного ребенка, оценка прогноза заболевания.

1 этап - составление родословной.

Для получения сведений о заболеваниях пробанда (исследуемый пациент) и его родственников применяют опрос, анкетирование, клиническое обследование, данные истории болезни или амбулаторных карт.

Сбор информации включает сведения о 3-4-х поколениях одной семьи. Сначала собирается информация о заболевании у пробанда, проводится его клиническое и лабораторное обследование. Затем исследуются другие родственники больного, его родители и сибсы - дети одной родительской пары. Уточняется информация о неблагоприятных исходах беременностей у женщин, повторных случаях аналогичного заболевания среди родственников.

Собранную информацию изображают графически. Римскими цифрами сверху вниз обозначают поколения. Потомство одного поколения нумеруют арабскими цифрами последовательно слева направо. Таким образом, любой представитель семьи получает персональный номер, например: II-3, III-5. Братья и сестры (сибсы) в родословной располагаются в порядке их рождения. Все исследованные индивиды располагаются строго по поколениям горизонтально. Людей, обладающих анализируемым признаком (заболеванием), выделяют штриховкой.

В родословной указывают места проживания бабушек и дедушек, а также их добрачные фамилии, для определения родственных браков, год рождения пробанда и его ближайших родственников.

Родословная собирается по одному или нескольким признакам.

Изображение родословной сопровождается легендой (краткая запись с точной характеристикой), которая включает:

1. Описание состояния здоровья члена родословной.
2. Возраст начала и характер течения заболевания у больных.
3. Причину смерти и возраст на момент смерти члена родословной.
4. Описание методов диагностики и идентификации заболеваний, перечень источников медицинских и других сведений.

2 этап - генетический анализ родословной.

После оформления изображения родословной приступают к ее анализу, целью которого является установление наследственного характера признака.

Аутосомно-доминантный тип наследования.

Болезнь Реклингхаузена, синдромы Марфана, Элерса-Данло, ахондроплазия, хорея Гентингтона, несовершенный остеогенез, брахидактилия, полидактилия и др.

1. Для большинства болезней с аутосомно-доминантным типом наследования характерны патологические состояния, не наносящие серьезного ущерба для здоровья и в большинстве случаев не влияющие на репродукцию.

2. Патологический признак проявляется в гомозиготном и гетерозиготном состоянии.

3. Патологический признак встречается в каждом поколении родословной - вертикальный тип наследования.

4. Соотношение больных и здоровых приближается к 1:1.

5. Соотношение пораженных мужчин и женщин одинаковое (мутантный ген находится в аутосоме).

6. Пораженные мужчины и женщины одинаково передают патологический признак своим детям - мальчикам и девочкам.

7. У здоровых детей больных родителей все потомство здоровое.
8. В браке двух больных родителей рождаются дети, у которых мутантный ген находится в гомозиготном состоянии, в таком случае болезнь протекает тяжелее и возможна пренатальная смерть.
9. В браке здорового и носителя патологического признака 50 % потомства наследуют патологический признак, 50% - потомство здоровое.
10. Чем тяжелее болезнь отражается на репродукции, тем больше пропорция спорадических случаев (новые мутации).
11. Полиморфизм клинической картины в семье (экспрессия генов).
12. Высокая вариабельность сроков начала болезни в одной семье.

Аутосомно-рецессивный тип наследования.

Нарушения обмена аминокислот, углеводов и жиров, муковисцидоз, мукополисахаридозы, гепатолентикулярная дегенерация (болезнь Вильсона-Коновалова), адреногенитальный синдром и др.

1. Большинство болезней с аутосомно-рецессивным типом наследования отличаются тяжелой патологией, под контролем естественного отбора.
2. Патологический признак проявляется только в гомозиготном состоянии. Гетерозиготоносители фенотипически не отличаются от здоровых лиц.
3. Патологический признак чаще проявляется через поколение, с большой частотой у sibсов пробанда - горизонтальный тип наследования.
4. Родители больного ребенка фенотипически здоровы, но являются гетерозиготными носителями мутантного гена.
5. С ростом числа sibсов растет частота патологического признака.
6. С ростом числа кровнородственных браков растет частота признака.
7. В браке 2-х гетерозиготных носителей мутантного гена риск появления больного - 25%, здорового - 25%, носителей мутантного гена - 50%.
8. В браке 2-х больных (гомозиготных) супругов все дети больные.
9. В браке больного со здоровым (здоровый не гетерозиготен) фенотипически здоровые дети (гетерозиготные носители мутантного гена).
10. В браке больного с носителем мутантного гена - 50% больных детей, что имитирует доминантный тип наследования (псевдоминирование), 50% - фенотипически здоровых детей (гетерозиготные носители мутантного гена).
11. Оба пола поражаются одинаково.

X - сцепленный доминантный тип наследования.

Витамин D-резистентный рахит, синдром Блоха-Сульцбергера, фолликулярный и пигментный кератоз, синдром Конради-Хюнермана, частичная липодистрофия с липотрофным диабетом и др.

Женщина, унаследовав от одного из родителей патологический ген, является гетерозиготным носителем (у нее 2 X-хромосомы), а мужчина - гомозиготным носителем (у него 1 X-хромосома).

Поражаются и мужчины и женщины, больных женщин в 2 раза больше, чем мужчин.

Больные женщины передают мутантный ген 50% сыновей и 50% дочерей.

Больной мужчина передает мутантный ген всем дочерям и не передает сыновьям, т.к. последние получают от отца Y-хромосому.

Женщины (гетерозиготные носители) болеют менее тяжело, чем мужчины (гомозиготные носители).

У женщин высокий полиморфизм клинической картины.

Мальчики (гомозиготные носители) болеют тяжело (синдром недержания пигмента, синдром Гольтца-Горлина) с летальным исходом, возможна пренатальная смерть. Болеют только девочки (гетерозиготные носители).

X - сцепленный рецессивный тип наследования.

Гемофилия А и В, болезнь Леша-Нихана, дальтонизм, олигодантия, гиподантия, подагра, синдром тестикулярной феминизации, болезнь Фабри и др.

Женщина является гетерозиготным носителем, т.е. фенотипически здорова. Болеют только мужчины.

Доля унаследованных случаев более 2/3.

Больные мужчины передают патологический ген всем своим дочерям и не передают сыновьям.

Все фенотипически здоровые дочери больных мужчин являются носительницами мутантного гена.

В браке женщины-носительницы мутантного гена со здоровым мужчиной 50% мальчиков - больные, 50% мальчиков - здоровые, 50% девочек - носительницы мутантного гена, 50% девочек - здоровые.

В браке женщины-носительницы мутантного гена с больным мужчиной 50% мальчиков - больные, 50% мальчиков - здоровые, 50% девочек - носительницы мутантного гена, 50% девочек - больные.

В браке здоровой женщины (не носительницы мутантного гена) с больным мужчиной 100% мальчиков - здоровы, 100% девочек - носительницы.

Здоровые мужчины не передают патологический признак потомству.

Болезни с нарушенной репродукцией (миодистрофия Дюшенна-Беккера) в 2/3 случаях наследуются от матерей-носительниц и в 1/3 - это новые спорадические мутации. Болеют только мальчики.

Y - сцепленный тип наследования.

Мужское бесплодие.

1. В Y-хромосоме находятся гены - отвечающие за сперматогенез (фактор азооспермии), контролирующие интенсивность роста тела, конечностей и зубов, определяющий оволосение ушной раковины.

2. Признак передается всем мальчикам.

3. Признак проявляется только у лиц мужского пола.

4. Патологические мутации, затрагивающие формирование семенников или сперматогенез, наследоваться не могут, такие индивиды стерильны.

Митохондриальный тип наследования.

Атрофия зрительного нерва Лебера, митохондриальная миопатия, синдром Кернса-Сейра, доброкачественные опухоли (онкоцитомы), прогрессирующие офтальмоплегии.

1. Митохондрии передаются с цитоплазмой яйцеклеток (в каждой яйцеклетке - 25 000 митохондрий, содержащей кольцевую хромосому).

2. Болезнь передается только от матери.

3. Болеют и девочки, и мальчики.

4. Больные отцы не передают болезни ни дочерям, ни сыновьям.

III. Параклинический метод:

В настоящее время применяется весь спектр параклинических методов для диагностики наследственных болезней и оценки состояния больного:

1) Общие методы исследования.

- клинико-биохимические (нарушения обмена веществ),
- гематологические (гемоглобинопатии),
- иммунологические (первичные иммунодефициты),
- эндокринологические (врожденный гипотериоз, аденогенитальный синдром),
- электрофизиологические (миодистрофии, болезни нервной системы),
- рентгенорадиологические (хондродистрофия, нейрофиброматоз).
- УЗИ (врожденных пороки развития, аномалии половой дифференцировки).

2) Специальные генетические методы исследования

ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ МЕТОД.

Цитогенетические методы исследования применяют для диагностики хромосомных синдромов. Они включают:

- определение полового хроматина,
- кариотипирование (кариотип - совокупность хромосом клетки) - определение количества и структуры хромосом с целью диагностики геномных мутаций и хромосомных aberrаций.

Показания для цитогенетического обследования больного:

- множественные пороки развития (трех и более систем);
- умственная отсталость в сочетании с нарушениями физического и полового развития;
- стойкое бесплодие у мужчин и женщин при исключении гинекологической и урологической патологии;
- привычное невынашивание беременности;
- нарушение полового развития (гипогонадизм, половые инверсии);

- небольшая масса ребенка или задержка внутриутробного развития, рожденного при доношенной беременности;
- рождение одного или нескольких детей с врожденными пороками развития.

Определение X- и Y- хроматина.

Определение X- и Y- хроматина - метод экспресс-диагностики, определяющий истинную половую принадлежность.

Исследуют клетки слизистой оболочки ротовой полости, вагинального эпителия или волосяной луковицы. В ядрах клеток женщин в диплоидном наборе присутствуют две хромосомы X, одна из которых полностью инактивирована (спирализована, плотно упакована) уже на ранних этапах эмбрионального развития и видна в виде глыбки гетерохроматина прикреплённого к оболочке ядра. Инактивированная хромосома X называется половым хроматином или тельцем Барра, для его выявления в ядрах клеток мазки окрашивают ацетарсеином и препараты просматривают с помощью обычного светового микроскопа. В норме у женщин обнаруживают одну глыбку X-хроматина, а у мужчин её нет.

Для выявления мужского Y-полового хроматина (F-тельце) мазки окрашивают акрихином и просматривают с помощью люминисцентного микроскопа. Он обнаруживается в ядрах клеток мужского организма.

Определение полового хроматина используется в экспресс-диагностике хромосомных синдромов (таблица 1), при неясном поле новорожденного после 1 мес. жизни, первичной аменореи, нарушении менструального цикла, бесплодии у мужчин и женщин, недифференцированной олигофрении, при нарушении набора половых хромосом, в судебной медицине для определения пола индивида. Определение X- и Y-хроматина - скрининговый метод, окончательный диагноз хромосомной болезни ставят после исследования кариотипа.

Таблица 1.

Содержание полового хроматина при различных состояниях.

Кариотип	Количество полового хроматина	Когда определяется
46, XX	1	Нормальный кариотип женщины
46, XY	0	Нормальный кариотип мужчины
45, X0	0	Синдром Шерешевского-Тернера
47, XXУ	1	Синдрома Клайнфельтера
47, XXX	2	Синдром трипло-Х
48, XXXУ	2	Синдрома Клайнфельтера
48, XXXX	3	Синдром поли-Х
49, XXXXY	3	Синдром Клайнфельтера

Кариотипирование.

Для изучения хромосом используют клетки крови, костного мозга и культуры фибробластов. В метафазе митоза клетки обрабатывают колхицином, фиксируют и окрашивают. Для окраски хромосом используют краситель

Романовского-Гимзы, 2% ацеткармин или 2% ацетарсеин (рутинный метод) для выявления численных аномалий хромосом человека.

Для получения детальной картины структуры хромосом, идентификации (определения) отдельных хромосом или их сегментов используют способы дифференциального окрашивания (метод Гимза, G- и Q-бендинга).

Метафазные пластинки фотографируют. Из фотографий вырезают хромосомы, наклеивают их по порядку на лист бумаги - составляют кариограмму.

Для описания кариотипа человека разработана специальная номенклатура. Нормальный кариотип мужчины и женщины обозначают как 46,XY и 46,XX соответственно. При синдроме Дауна, характеризующемся наличием дополнительной хромосомы 21 (трисомия 21), кариотип женщин описывают как 47, XX 21+, а мужчины - 47, XY, 21+. При наличии структурной аномалии хромосомы указывают изменённое длинное или короткое плечо: буквой p - короткое плечо, q - длинное плечо, t - транслокация. Так, при делеции короткого плеча хромосомы 5 (синдром «кошачьего крика») женский кариотип - 46, XX, 5p-.'

Каждое плечо разделяется на районы, а они в свою очередь - на сегменты, и те и другие обозначают арабскими цифрами. Центромера хромосомы является исходным пунктом для отсчёта районов и сегментов.

Таким образом, для топографии хромосом, используют четыре метки: номер хромосомы, символ плеча, номер района и номер сегмента в пределах данного района. Например, запись 6p21.3 означает, что речь идёт о хромосоме 6-й пары, её коротком плече, районе 21, сегменте 3. Существуют ещё дополнительные символы, в частности pter - конец короткого плеча qter - конец длинного плеча.

Цитогенетический метод исследования позволяет обнаружить делеции и другие изменения в хромосомах размером приблизительно в 1 млн. оснований (нуклеотидов).

БИОХИМИЧЕСКИЙ МЕТОД

Биохимический метод определяет метаболиты, специфические для наследственных болезней нарушения обмена веществ (энзимопатий). Биохимическому анализу подлежат моча, пот, плазма и сыворотка крови, форменные элементы крови, фибробласты и лимфоциты.

На первом этапе обследования (экспресс-диагностика) применяются методы массового биохимического скрининга: пробы Феллинга (на фенилкетонурию), Альтгаузена (гликогенозы), Бенедикта (галактоземия, фруктоземия), проба на гипераминоацидурию, микробиологический тест Гатри (ФКУ и др. аминокислотопатии). Разработаны простые качественные биохимические тесты для экспресс-диагностики гипотиреоза, муковисцидоза, для выявления нарушений обмена билирубина, болезни Тея-Сакса, гепатолентикулярной дегенерации. Эти пробы просты и используют легкодоступный материал (кровь, моча).

На втором этапе применяют другие более сложные методы аналитической биохимии: электрофорез, тонкослойная хроматография, газовая и жидкостная хроматография, масс-спектрометрия, магнитная резонансная спектроскопия, бомбардировка быстрыми нейтронами. Например, с помощью

тонкослойной хроматографии мочи и крови можно диагностировать наследственные нарушения обмена аминокислот, олигосахаридов и гликозамимногликанов (мукополисахаридов). Газовая хроматография применяется для выявления наследственных болезней обмена органических кислот. С помощью электрофореза гемоглобинов диагностируется вся группа гемоглобинопатий.

Показания для биохимического исследования:

- 1) умственная отсталость, психические нарушения;
- 2) нарушение физического развития - аномальный рост и строение волос, ногтей; искривление костей туловища и конечностей, чрезмерное отложение жира, гипотрофия или кахексия, тугоподвижность или разболтанность суставов;
- 3) плохое зрение или полная слепота, тугоухость или глухота;
- 4) судороги, мышечная гипотония, гипер- и гипопигментация, желтуха;
- 5) непереносимость отдельных пищевых продуктов и лекарственных препаратов, частая рвота, диарея, жидкий стул, гепато - и спленомегалия; специфический запах мочи и пота;
- 6) мочекаменная болезнь, холестаза;
- 7) гемолитические анемии и др. состояния.

Биохимические методы применяются также для диагностики гетерозиготных состояний у взрослых. Шансы на встречу двух носителей одинакового патологического гена выше, если в брак вступают родственники, поскольку они могут унаследовать один и тот же рецессивный ген от своего общего предка. Предположить гетерозиготное носительство у женщины можно в случае, когда у женщины родились больные сыновья; ее отец поражен наследственной болезнью; женщина имеет больного брата или братьев; у двух дочерей одной матери родились больные сыновья (или сын); у здоровых родителей родился больной сын, а у матери в родословной есть больные мужчины.

Выявление гетерозиготных носителей того или иного заболевания возможно путем использования биохимических тестов (прием фенилаланина для выявления фенилкетонурии, прием сахара - сахарного диабета и т.д.), микроскопического исследования клеток крови и тканей, определения активности фермента, измененного в результате мутации. Так, гетерозиготные носители фенилкетонурии реагируют на изменение фенилаланина более сильным повышением содержания аминокислоты в плазме, чем нормальные гомозиготы (болезнь обусловлена рецессивным аллелем).

Биохимический метод широко применяется в медико-генетическом консультировании для определения риска рождения больного ребенка. Успехи в области биохимической генетики способствуют более широкому внедрению диагностики гетерозиготного носительства в практику. Еще недавно можно было диагностировать не более 10-15 гетерозиготных состояний, в настоящее время - более 200. Однако следует отметить, что до сих пор имеется немало

наследственных заболеваний, для которых методы гетерозиготной диагностики еще не разработаны.

ПОПУЛЯЦИОННО-СТАТИСТИЧЕСКИЙ МЕТОД

Метод находит широкое применение в клинической генетике, т.к. внутрисемейный анализ заболеваемости не отделим от изучения наследственной патологии как в странах с большим населением, так и в относительно изолированных популяционных группах.

Сущность метода заключается в изучении (с помощью методов вариационной статистики) частот генов и генотипов в различных популяционных группах, что дает необходимую информацию о частоте гетерозиготности и степени полиморфизма у человека. В частности, в гетерозиготном состоянии в популяциях находится значительное количество рецессивных аллелей, что обуславливает развитие различных наследственных заболеваний, частота которых зависит от концентрации рецессивного гена в популяции и значительно повышается при заключении близкородственных браков. Мутации могут передаваться потомству во многих поколениях, что приводит к генетической гетерогенности, лежащей в основе полиморфизма популяций.

Согласно **закону Харди-Вайнберга** (1908) - *в популяции сохраняется постоянное соотношение частоты генотипов из поколения в поколение, если никакие факторы не нарушают это равновесие.*

Формула Харди-Вайнберга

(соотношение генотипов AA, Aa, aa): $(P+g)^2 = P^2 + 2Hg + g^2$

P - частота, с которой встречается доминантный ген "A";

g - частота, с которой встречается рецессивный аллель "a".

Сумма P+g всегда равна 1.

Статистический анализ распространенности отдельных генов и контролируемых ими признаков в популяционных группах позволяет определить адаптивную ценность конкретных генотипов. Среди людей невозможно найти генетически одинаковых лиц (за исключением монозиготных близнецов, для которых предполагается 100% общих генов), хотя общность генов хорошо прослеживается у близких и дальних родственников.

БЛИЗНЕЦОВЫЙ МЕТОД

Сущность метода состоит в выяснении наследственной обусловленности признаков и установления связей между генотипом и внешней средой.

Принцип применения метода заключается в сравнении монозиготных и дизиготных близнецов. Среди всех близнецов примерно 1/3 приходится на долю монозиготных и 2/3 - на долю дизиготных близнецов.

При этом вычисляются показатели соответствия (конкордантность) или несоответствия (дискордантность), а также определяется частота возникновения заболевания (признака) одновременно у обоих близнецов каждой пары. Степень конкордантности по наследственно обусловленным признакам будет выше у идентичных близнецов. Если однайцевые близнецы

(ОБ) даже в разных средах существования обнаруживают более высокую конкордантность, чем двухяйцевые (ДБ) в однотипных средах, то можно предположить, что конкордантность обусловлена генетическими, а не средовыми факторами.

Близнецовый метод имеет несколько основных направлений:

- Диагностика зиготности - изучение сходства и различия партнеров близнецовой пары по совокупности ряда признаков, изменяющихся под воздействием окружающей среды. В этом случае используется метод полисистемного сходства или подобия по внешним признакам.

- Методы экспериментального изучения:

- иммуногенетический - сравнение по антигенам, белкам сыворотки крови, гаплотипам HLA, т.е. по менделирующим признакам, которые не изменяются в течение всей жизни, несмотря ни на какие воздействия окружающей среды;

- исследование дерматоглифики;

- изучение наследуемых способностей;

- изучение данных ЭКГ и ЭГ;

- трансплантация кожного лоскута.

- Статистическое исследование близнецовой выборки - анкетирование близнецов, которое целесообразно в популяционных исследованиях с большими выборками.

- Метод контроля по партнеру - используется только у монозиготных близнецов. При этом возможно точно оценить то или иное внешнее воздействие, если ему подвергся только один партнер (например, лекарственный препарат).

Такие исследования выгодны в экономическом плане, так как позволяют ограничивать выборку всего двумя-тремя десятками пар близнецов. В дальнейшем перспективно применение близнецового метода в сочетании с другими (цитогенетические, биохимические и др.).

МЕТОД ДЕРМАТОГЛИФИКИ

Сущность метода состоит в анализе кожных узоров (рисунков) на ладонях и стопах. Метод наиболее информативен при хромосомных синдромах, когда выявляются дистальный осевой трирадиус, избыток дуг на пальцах, отсутствие дистальной межфаланговой складки, радиальные петли на I, IV и V пальцах, четырехпальцевая (обезьянья) складка (при болезни Дауна на коже ладоней у ребенка отмечается в 40-60% случаев). В настоящее время метод применяется в основном в судебной медицине.

МЕТОД ВЫЯВЛЕНИЯ ГЕТЕРОЗИГОТНОГО НОСИТЕЛЬСТВА

Для человека, чье гетерозиготное состояние по тому или иному заболеванию установлено, чрезмерно важно не встретиться в браке с носителем подобного рецессивного гена, т.к. риск рождения у них больного ребенка составляет 25% как при первой, так и последующих беременностях.

Предположения о гетерозиготности женщины:

- 1) если у женщины поражен отец наследственной болезнью;

- 2) если женщина родила двух или нескольких пораженных сыновей;
- 3) если у женщины поражен брат (или братья), и, кроме того, она имеет пораженного сына или внука (от дочери);
- 4) если женщина имеет двух дочерей, причем у каждой из них родился пораженный сын (или сыновья).

Пути исследования:

1. Клиническое изучение микросимптомов заболевания с выявлением аномалий развития.
2. Использование нагрузочных тестов (прием фенилаланина выявляет повышение его содержания в крови - предположение о гетерозиготности по фенилкетонурии).
3. Микроскопическое исследование клеток крови и тканей.
4. Определение активности фермента, пострадавшего в результате мутации гена.

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

Среди основных методов ДНК-диагностики выделяют:

- дозовый блок-гибризационный анализ;
- анализ полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПДРФ);
- полимеразная цепная реакция (ПЦР);
- анализ полиморфизма микросателлитных последовательностей.

Методы ДНК-диагностики позволяют осуществлять точную диагностику многих заболеваний, проводить дородовую диагностику наследственных болезней. Основой методов являются научные данные о строении и свойствах молекул ДНК и РНК, генах, закономерностях наследования признаков.

Для изучения генома человека и диагностики наследственных болезней, таких как фенилкетонурия, талассемии и др., проводится определение специфических нуклеотидных последовательностей ДНК и РНК - генное зондирование или гибризационный анализ. Регистрация последовательностей небольшой длины (30 пар) нуклеотидов проводится с помощью меченых радиоактивных участков ДНК, названных зондами. Зонды гибризовались с изучаемыми участками ДНК - это блот-гибризация по Саузерну.

Широко используется полимеразная цепная реакция, метод предложен в 1983 г. американским ученым Карри Муллисом, за что он был удостоен Нобелевской премии. Полимеразная цепная реакция - метод, позволяющий обнаруживать и многократно копировать (амплифицировать) относительно короткие участки ДНК. Для проведения реакции необходимо точное знание нуклеотидной последовательности этого фрагмента ДНК.

Прямая диагностика мутаций включает ряд методов:

- 1) определение нуклеотидной последовательности и выявление делеций, замены оснований и вставки в изучаемом фрагменте;
- 2) путем рестрикатного анализа выявление нарушения места рестрикции с помощью блот-гибризации по Саузерну. Около 50% нуклеотидных замен ведет к изменению места рестрикции;

3) проведение аллелоспецифической гибридизации с синтетическими зондами, что позволяет обнаружить мутации в геномной ДНК;

4) химическое и ферментативное расщепление ДНК в местах неправильной сшивки оснований выявляет большую группу мутаций, ведущих к нестабильности ДНК. В основе метода лежит электрофорез двухцепочечной ДНК в нейтральном или равномерно денатурирующем геле;

5) регистрация изменения электрофоретической подвижности мутантных молекул ДНК;

6) трансляция белкового продукта осуществляется на основе получения специфической мРНК с добавлением лизата ретикулоцитов. Синтезируемый белок анализируют с помощью электрофореза. Изменение подвижности белка указывает на наличие мутации.

Косвенные методы выявления мутаций применяют в тех случаях, когда нуклеотидная последовательность гена еще не расшифрована, но известно его положение на генетической карте. Техника проведения анализа такая же, как и в прямой диагностике, но добавляются математические расчеты.

Метод генетики соматических клеток.

В основе метода лежат культивирование соматических клеток человека и получение из них клонов, их гибридизация и селекция. Так как соматические клетки несут в себе весь объем генетической информации, это дает возможность изучать на них генетические закономерности всего организма. Чаще всего используют клетки соединительной ткани (фибробласты) и лимфоциты крови.

Соматические клетки обладают рядом особенностей: быстро размножаются на питательных средах; легко клонируются и дают генетически однородное потомство; клоны могут сливаться и давать гибридное потомство; легко подвергаются селекции на специальных питательных средах; клетки человека хорошо и долго сохраняются при замораживании.

С помощью метода гибридизации соматических клеток:

- а) изучают метаболические процессы в клетке;
- б) выявляют локализацию генов в хромосомах;
- в) исследуют генные мутации;
- г) изучают мутагенную активность химических веществ.

МАССОВЫЙ ПРОСЕИВАЮЩИЙ МЕТОД (СКРИНИНГ) ВЫЯВЛЕНИЯ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПАТОЛОГИИ

Скрининг (от англ. Screening - просеивание) - массовое обследование групп населения (беременных, новорожденных, этнических групп), направленное на выявление больных и носителей мутантного гена, с целью предупреждения рождения, ранней диагностики, эффективного лечения и профилактики тяжелых осложнений определенных заболеваний.

Массовый, скрининговый метод выявления наследственных заболеваний является одним из эффективных подходов в доклинической диагностике и возможности нормокопирования фенотипа. Просеивающие программы не позволяют окончательно поставить диагноз, а только выявляют

предположительно больных людей. Уточнение диагноза требует их повторного, подтверждающего обследования.

По заключению ВОЗ, скрининг является начальным этапом в комплексе дальнейших диагностических и лечебных мероприятий, необходимых для коррекции состояния здоровья людей, страдающих тестируемым заболеванием.

Требования к программам неонатального скрининга на наследственные болезни («золотой стандарт» ВОЗ,1968):

- заболевание клинически и лабораторно хорошо изучено;
- частота заболевания в популяции достаточно высокая;
- заболевание тяжелое с высоким риском инвалидизации или летальным исходом;
- лабораторные тесты не дают ложноотрицательных результатов, соотношение истинноположительных и ложноположительных не менее 1:5;
- тесты технически простые, безопасные, экономичные и этически приемлемые;
- имеется эффективное лечение данного заболевания.

Скрининговая программа включает следующие этапы:

I этап - получение образцов крови у всех новорожденных на 3-7 дни жизни, транспортировка в лабораторию и просеивающее тестирование.

II этап - подтверждающая лабораторная диагностика и молекулярно-генетическое исследование позитивных результатов первичного скрининга,.

III этап - раннее лечение (не позднее 1 мес. после рождения), лабораторный контроль за эффективностью лечения.

IV этап - медико-генетическое консультирование семьи.

Схема организации скрининга:

- 1 уровень - родовспомогательные учреждения (забор, транспортировка);
- 2 уровень - медико-генетические консультации (проведение 1 и 2 этапов скрининга, лечение, медико-генетическое консультирование семьи);
- 3 уровень - референсные центры (ДНК-диагностика лабораторный контроль качества контроля качества лечения);
- 4 уровень - международная сеть программ скрининга.

Фенилкетонурия, муковисцидоз, галактоземия, адреногенитальный синдром и врожденный гипотиреоз (таблица 2) относятся к патологиям, при которых своевременно начатое раннее лечение может предотвратить развитие заболевания и глубокую инвалидизацию. Названные болезни являются самыми частыми в популяции. Это послужило основанием введения во многих странах и в России (таблица 3) неонатального скрининга выявления среди новорожденных группы риска по этим пяти патологиям.

Таблица 2.

Заболевания в программе неонатального скрининга в Российской Федерации в рамках Национального Приоритетного Проекта «Здоровье» в сфере здравоохранения.

Заболевание	Частота	Начало	Симптомы	Лечение
-------------	---------	--------	----------	---------

Фенилкетонурия	1:4500 - 1:20000	3-6 мес.	Задержка развития, судороги, «мышинный запах» мочи, дерматит и гипопигментация, умственная отсталость	Диетотерапия с 1-2 месяца жизни
Врожденный гипотиреоз	1:3000 - 1:6000	1-3 мес.	Макроглоссия, отечность, задержка развития, умственная отсталость	Гормонотерапия с 2-3 недель жизни
Галактоземия	1:14000 -1:60000	7-10 сутки	Срыгивания, рвота, желтуха, гепато- и спленомегалия, цирроз печени, судороги, катаракта. Летальность	Диетотерапия с 1-2 недели жизни
Врожденная гиперплазия коры надпочечников	1:10000 -1:15000	7-10 сутки 3-5 лет	ППР, сольтеряющие кризы и летальность у мальчиков. Вирилизация гениталий у девочек.	Гормонотерапия с 1 недели жизни
Муковисцидоз	1:2000 - 1:2500	3-5 сутки до 6-12 мес.	Меконияльный илеус. Обструктивные бронхолегочные и кишечные заболевания. Ранняя смерть.	Ферментотерапия с 6 мес. жизни

Нормативными документами, регламентирующими проведение скрининга среди новорожденных на фенилкетонурию и врожденный гипотиреоз, является приказ МЗ РФ № 316 от 30.12.1993 г. «О совершенствовании медико-генетической службы Минздрава Российской Федерации»; на муковисцидоз, адреногенитальный синдром и галактоземию - приказ Минздравсоцразвития России № 185 от 22.03.2006 г. «О массовом обследовании новорожденных детей на наследственные заболевания».

Таблица 3.

Становление скрининговых программ в Российской Федерации и за рубежом.

Заболевания	Россия	За рубежом
Фенилкетонурия	с 1983-1984 гг	с 1964 года
Врожденный гипотиреоз	с 1993 года	с 1973 года
Адреногенитальный синдром	с 2006 года (в рамках национального проекта по здравоохранению)	Проводится во многих странах мира
Галактоземия		Проводится в некоторых странах мира
Муковисцидоз		

Для проведения скрининга забор крови у новорожденных производят на 4-й день жизни (у недоношенных - на 7-й день), используют образец крови, взятый из пятки ребенка, в виде капель наносят на специальную фильтровальную бумагу. Для проведения неонатального скрининга среди новорожденных используются наборы «Delfia Neonatal hTSN» (Wallac Oy, Финляндия) и «ТТГ-неоскрин» (Иммуноскрин, Россия). Все исследования выполняются в лабораториях медико-генетических консультаций или центров.

Врожденный гипотиреоз не относится к наследственным болезням, но возникает у ребенка в периоде внутриутробного развития из-за поражения щитовидной железы, недостаточности тиреотропного гормона и др.

Ведущая причина изменения функции щитовидной железы – это

воспалительные изменения в ней, дефекты в зародышевых листках, применение беременной повышенных доз тиреостатических препаратов. При дефиците продуктов железы снижаются окислительные процессы во всех видах обмена веществ, что ведет к значительному нервно-психическому и физическому развитию ребенка.

При врожденном гипотиреозе различают три формы: легкую, среднетяжелую и тяжелую. Последняя (микседема) регистрируется сразу после рождения ребенка - слизистый отек, брадикардия, запоры, большой вес (более 4000 г), вялость, сонливость, отличают больного ребенка от его сверстников. При отсутствии лечения прогрессирует отставание психического и физического развития.

Чаще врожденный гипотиреоз манифестирует, особенно при естественном вскармливании, на 4-6-м месяце жизни. До этого времени тиреотропные гормоны ребенок получает с молоком матери. Со временем их недостает организму, и у больного регистрируют тяжелые соматические и неврологические симптомы - дети начинают резко отставать в росте, весе, психическом развитии. Больные вяло реагируют на окружающее, перестают узнавать родителей. Голос низкий, «каркающий». Самое важное то, что применением гормонов щитовидной железы, в частности тироксина, можно предотвратить развитие инвалидизирующей симптоматики и изменить состояние больного в лучшую сторону.

Пороговой цифрой уровня тиреотропного гормона щитовидной железы для обследуемых в возрасте от 1 до 7 дней составляет 20 мкМЕ/мл, для детей 14 дней - 5 мкМЕ/мл и выше. Дети с повышенными значениями тиреотропного гормона, выявленными при неонатальном скрининге, подлежат постановке на диспансерное наблюдение с обязательным исследованием крови на уровень тиреотропного гормона, трийодтиронина и тироксина.

При скрининге на фенилкетонурию проводят исследование уровня фенилаланина в крови. Детям из группы риска повторяют исследование на содержание фенилаланина с использованием аминокислотного анализатора, проводят молекулярно-генетическое исследование, при положительных тестах устанавливают диагноз фенилкетонурия и ребенку срочно назначают соответствующую диету и необходимое лечение.

При выявлении муковисцидоза в качестве скрининг-теста определяют уровень неонатального иммунореактивного трипсина, концентрация которого при муковисцидозе выше нормы, т.е. составляет более 70 нг/мл. Далее диагноз устанавливают у детей группы риска повторным исследованием уровня иммунореактивного трипсина, положительной потовой пробы на хлориды, назначают ДНК-диагностику по выявлению мутации. Необнаружение мутации не является поводом для исключения диагноза муковисцидоза. У больного может быть редкая мутация, которую невозможно идентифицировать в условиях данной лаборатории.

Группу риска детей с адреногенитальным синдромом выявляют по исследованию в образце крови 17-гидрооксипрогестерона (17-ОНП). Пороговая

цифра концентрации этого белка составляет 30 нмоль/л, при таком показателе и выше исследование повторяют и выполняют ДНК-диагностику.

Для выявления галактоземии в предоставленном в лабораторию образце крови новорожденного исследуют содержание общей галактозы (галактоза и галактоза-1-фосфат). Результат скрининга можно считать отрицательным при уровне галактозы менее 400 мкмоль/л (7,2 мг/дл). Окончательный диагноз галактоземии устанавливают только после детального исследования активности ряда ферментов, обуславливающих нормальный обмен галактозы, и проведения молекулярно-генетического исследования.

Таблица 4.

Перечень заболеваний, включенных в программы массового неонатального скрининга в разных странах.

Группы	Заболевания
Аминоацидопатии/ ацидурии	фенилкетонурия, лейциноз, гомоцистинурия, цитрулинемия, аргининемия, тирозинемия, недостаточность биотинидазы
Органические ацидурии/ ацидемии	недостаточность аргининосукцинил-КоА-лиазы, пропионовая ацидемия, метилмалоновая ацидемия, недостаточность изобутирил-КоА-дегидрогеназы, изовалерьяновая ацидемия, недостаточность 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-лиазы, глутаровая ацидемия тип I, недостаточность 2-метилбутирил-КоА дегидрогеназы, недостаточность 3-метилкротил-КоА карбоксилазы, недостаточность бета-кетотиолазы
Дефекты β-окисления жирных кислот	недостаточность короткоцепочечной, среднецепочечной или длинноцепочечной ацил-КоА-дегидрогеназы, множественная недостаточность ацил-КоА-дегидрогеназы, недостаточность длинноцепочечной 3-гидроксиацил-КоА-дегидрогеназы, недостаточность карнитинпальмитоилтрансферазы тип I и тип II, недостаточность карнитин/ацилкарнитинтранслоказы, дефекты транспорта карнитина
Врожденные эндокринопатии	врожденный гипотиреоз, врожденная гиперплазия коры надпочечников
Нарушения обмена углеводов	галактоземия
Лизосомные болезни	болезнь Тея-Сакса, болезнь Гоше
Нарушение транспорта метаболитов	муковисцидоз
Болезни системы крови	талассемия, серповидноклеточная анемия, дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы

Компьютерные программы диагностики наследственных болезней.

Диагностика многочисленных форм наследственных болезней и врождённых пороков развития невозможна без анализа данных литературы. В связи с этим создаются компьютерные информационные **базы данных и диагностические программы**. Их назначение - ускорить выбор диагноза из множества генетически разнородных, но клинически сходных синдромов, помочь врачу провести дифференциальную диагностику и определить величину повторного риска рождения больного ребенка.

Симптомы болезни вводятся в компьютер, затем осуществляется компьютерный поиск вероятных диагнозов в базе данных, с описанием синдрома (или болезни) и фотографии больных. Далее врач принимает решение о способе верификации диагноза.

В зарубежной литературе есть несколько каталогов, содержащих подробную информацию о наследственных болезнях, генах и хромосомах человека. Авторы этих каталогов и программ - ведущие медицинские генетики V.A. McKusik (США); M. Baraitser, R. Winter (Великобритания) и др.

Менделирующая наследственность человека V.A. McKusik (США). Существует его интернет-версия - информатионно-поисковая мультимедийная система. Этот каталог генов выдержал уже 15 изданий с 1966г., в текстовом варианте переиздается примерно каждые 2 года, сейчас в нём более 13 000 статей. Его 3-е издание было переведено на русский язык под названием «Наследственные признаки человека» (М., Медицина).

Оксфордская медицинская база данных состоит из двух частей: 1) Лондонской базы данных по дисморфологии и 2) Лондонской нейрогенетической базы данных. Обе базы были созданы M. Baraitser и R. Winter для клинической диагностики врождённых аномалий и нейрогенетических синдромов.

Создание баз данных было обусловлено необходимостью диагностики и обеспечения генетического консультирования сотен редких синдромов. Оба автора - опытные клинические генетики, и система основана во многом на их клинической практике и опыте. содержит информацию более чем о 2300 нехромосомных синдромов с множественными пороками развития и о 2198 синдромах с наследственными нарушениями центральной и периферической нервной системы.

В Медико-генетическом научном центре РАМН созданы русскоязычные программы для диагностики наследственных болезней обмена веществ (К.Д. Краснопольская и соавт.), врождённых пороков развития (В.И. Иванов, Л.Я. Левина, Л.М. Константинова и др.).

СИНГЕН (синдромы генетические) - иллюстрированная информационная диагностическая система о 2000 синдромах врождённых пороков развития человека. По каждому синдрому - полная база данных и библиография. СИНГЕН позволяет компьютеризировать регистрацию пациентов, для стандартизованного описания клинической картины имеется словарь на 1200 терминов. Система осуществляет поиск синдромов по набору симптомов и выстраивает ряд сходных синдромов (диагнозы-кандидаты), даёт справочное описание выбранного синдрома из базы данных. СИНГЕН используется широким кругом специалистов для дифференциальной диагностики различных синдромов врождённых пороков развития.

ХРОДИС (хромосомные дисморфии) - информационно-поисковая система по нарушениям развития хромосомной этиологии. Она включает в себя данные о клинической картине каждого больного (более 2000 больных) с моно- и трисомиями. ХРОДИС «выбирает» из компьютера характеристику

клинической картины пациентов с определённой хромосомной или геномной мутацией. В системе есть цитогенетическая номенклатура и словарь терминов, позволяющих описывать фенотип больного.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гайнутдинов И.К., Юровская Э.Д. Медицинская генетика. Учебник. - М.: «М.», 2008, 336 с.
2. Козлова С.И., Демикова Н.С. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. Атлас-справочник. Учебное пособие. - М., 2007, 448 с.
3. Мутовин Г.Р. Клиническая генетика. Геномика и протеомика наследственной патологии. Учебное пособие. - М.:«ГЭОТАР-Медиа», 2010, 832 с.
4. Генова О.А., Филиппова В.В., Морозова Н.В., Козлов В.К. Руководство к практическим занятиям по медицинской генетике. Руководство. - Хабаровск: Издательство Дальневосточного государственного медицинского университета, 2008, 163с.
5. Ньюсбаум Р., Мак-Иннес Р.Р., Виллард Х.А. Медицинская генетика: учебное пособие/перевод с английского под редакцией Н.П. Бочкова. - М.:«ГЭОТАР-Медиа», 2010, 624 с.
6. Кишкун А.А. Руководство по лабораторным методам диагностики. - М., 2007.
7. Притчард Д.Дж., Корф Б.Р. Наглядная медицинская генетика/перевод с английского под редакцией Н.П. Бочкова. - М.:«ГЭОТАР-Медиа», 2009.
8. Черная Н.Л., Шилкина В.В. Новорожденный ребенок. - С-Пб., 2009.