**Преподаватель Левенец О.В.**

**тема «Классификация наследственных заболеваний. Генные и хромосомные болезни»**

Классификация наследственной патологии может основываться на характере наследования (генетическая классификация), а может и на клинических проявлениях, как и все другие заболевания.

**Генетическая классификация наследственных болезней**

В основу генетической классификации наследственных болезней положен этиологический принцип, а именно тип мутаций, тип клеток и характер взаимодействия со средой. Согласно генетической классификации, можно выделить следующие основные классы болезней:

* хромосомные;
* генные;
* мультифакториальные (болезни с наследственной предрасположенностью).

Всю наследственную патологию по типу клеток, в которых произошла мутация, можно разделить на 3 группы.

* Болезни, обусловленные мутациями в половых клетках:
	+ хромосомные (например, синдромы Дауна, Клайнфелтера, «кошачьего крика»);
	+ генные (например, гемофилия, ахондроплазия, фенилкетонурия);
	+ многофакторные или болезни с наследственным предрасположением (как правило, полигенные; например, шизофрения, эссенциальная гипертензия, псориаз);
	+ эпигенетические (например, синдромы Ретта, Коффина-Лоури, Прадера-Вилли).
* Болезни, обусловленные мутациями в соматических клетках:
	+ хромосомные (например, мозаичные формы хромосомных болезней, лейкозы);
	+ генные (например, опухоли на фоне мутаций онкогенов);
	+ многофакторные (например, вторичные иммунодефициты, врожденные пороки развития, опухоли);
	+ эпигенетические (например, опухоли пищевода, молочной железы).
* Болезни, обусловленные мутациями и в половых, и в соматических клетках:
	+ хромосомные (например, лейкозы у больных с синдромом Дауна);
	+ генные (например, ретинобластома, опухоль Вильмса);
	+ многофакторные (например, аутоиммунные заболевания);
	+ эпигенетические (например, семейный неполипозный колоректальный рак).

**Генные болезни** - это болезни, вызываемые генными мутациями. В структуре смертности детей до 5 лет на долю моногенных болезней приходится 12-14%. В настоящее время известно более 4500 нозологических форм; идентифицировано 1100 генов, ответственных за развитие моногенных болезней; для 500 из них установлен первичный генный дефект (замена основания, внутригенная делеция и др.) или биохимический дефект (ошибка синтеза или модификации белковой молекулы). Существует несколько типов классификаций моногенных болезней: по типу наследования; по преимущественному поражению органов и систем; по этиологии (болезни с установленным метаболическим дефектом). Например, в последнем случае выделяют болезни белков, углеводов, липидов, стероидов, металлов и др. Для раннего выявления наиболее часто встречающихся наследственных моногенных заболеваний с установленным метаболическим дефектом разработана программа массового скрининга новорожденных.

**Хромосомные болезни** определяются хромосомными и геномными мутациями. Деление наследственных болезней на эти две группы неформальное. Генные мутации передаются из поколения в поколение в соответствии с законами Менделя, а большинство хромосомных болезней, обусловленных анеуплоидиями, вообще не наследуется (летальный эффект с генетической точки зрения), структурные перестройки (инверсии, транслокации) передаются с дополнительными перекомбинациями, возникающими в мейозе у носителя перестройки. К хромосомным болезням относят болезни, связанные с нарушением структуры хромосом или их числа. Как правило, они являются следствием мутаций, произошедших в половых клетках родителей. По наследству может передаваться лишь их небольшая часть. Патология хромосомных болезней связана с дисбалансом структурных и регуляторных генов вследствие избытка (недостатка) генетического материала либо изменения экспрессии генов (например, вследствие эффекта положения при сбалансированных транслокациях).

**Болезни с наследственной предрасположенностью,** или **многофакторные.** Для их реализации недостаточно соответствующей генетической конституции индивида, нужен еще фактор или комплекс факторов среды, запускающих формирование мутантного фенотипа (или болезни). С помощью средового фактора реализуется наследственная предрасположенность. Группа многофакторных болезней крайне сложная, и генетические механизмы развития большинства нозологических форм далеки от расшифровки. Особенно это касается синтропных (встречающихся вместе) и дистропных («взаимно отталкивающихся») болезней.

**Эпигенетические болезни** обусловлены нарушениями регуляции функций генов без изменения первичной структуры ДНК (эпимутации).

**Клиническая классификация наследственных болезней**

Клиническая классификация основана на органном и системном принципе или по типу обмена веществ очень условна. Наследственные болезни едины по этиологическому принципу (мутации), и основу их классификации составляет, прежде всего, системный и органный принцип: нервные, нервно-мышечные, психические, болезни опорно-двигательного аппарата, эндокринные, кожи, зубочелюстной системы, крови и др. Естественно, такой подход неоднозначен.

**Таблица 1.** Частота поражения отдельных органов и систем



Например, больные с нейрофиброматозом (аутосомно-доминантное заболевание) встречается и в нейрохирургических клиниках (у больных развиваются опухоли мозга), и в дерматологических клиниках, поскольку у этих больных первоначально появляются обширные светло-коричневые пятна и нейрофиброматозные узелки на коже, и в клиниках нервных болезней в связи с глубокими нейрофибромами. Больные с хореей Гентингтона являются пациентами и невропатолога, и психиатра, больные с гепатолентикулярной дегенерацией - терапевта и невропатолога. При очень немногих наследственных болезнях избирательно поражается одна система. Даже моногенно детерминируемые болезни вследствие плейотропного действия гена и вторичных патогенетических звеньев затрагивают разные органы и системы. Большинство генных мутаций, а тем более хромосомные и геномные, вызывают генерализованное повреждение какой-либо ткани (например, болезни соединительной ткани) или захватывают несколько органов. В связи с этим многие наследственные болезни проявляются в виде синдромов или комплекса патологических признаков, на первый взгляд не связанных между собой.

Используя классификацию по клиническому принципу, большинство наследственных заболеваний можно одновременно внести в разные разделы медицинского справочника. С другой стороны, один и тот же признак часто не является характерной чертой какого-либо одного наследственного заболевания, а встречается при разных формах.

Классификация наследственных болезней, выражающихся в нарушении обмена веществ, проведена по типу повреждения первичного звена обмена. Такая биохимическая классификация объединяет генетический и физиологический (клинический) подходы. По такому принципу различают наследственные болезни обмена углеводов, липидов, аминокислот, витаминов, пуринов и пиримидинов, биосинтеза гормонов и т.д.

Патологический фенотип определяют, как болезнь или синдром. Строго говоря, между этими понятиями есть принципиальное различие. Болезнь характеризуется течением. Она может иметь скрытый, бессимптомный период, начало, середину течения и исход (выздоровление или смерть). Для синдрома такое течение не характерно. Это врожденное патологическое состояние, исчезающее со смертью индивида. Однако на практике понятия «болезнь» и «синдром» обычно употребляют как синонимы.

Термин **«синдром»** в клинической генетике употребляется не только для обозначения совокупности симптомов, объединенных единым патогенезом, но и для болезней, составляющих самостоятельные нозологические единицы. Нозологически идентифицированные наследственные болезни называют синдромами. Это обусловлено тем, что такие нозологические формы были первоначально описаны как симптомокомплексы без понимания их этиологии. Хотя в дальнейшем расшифровывалась наследственная природа (этиология) данного симптомокомплекса или синдрома вплоть до его полной генетической характеристики (хромосомные болезни, генные болезни, митохондриальные болезни), за наследственными болезнями, сначала описанными как синдромы, сохранился термин «синдром».

Термины «болезнь» и «синдром» для наследственной патологии равнозначны. Для обозначения некоторых нозологических форм употребляются оба термина (например, болезнь Дауна, синдром Дауна).

Следует различать также понятия **наследственные и врожденные болезни**. Врожденные болезни - заболевания, которые проявляются уже при рождении ребенка. Они могут быть обусловлены как генетическими причинами, так и нарушениями эмбриогенеза вследствие воздействия тератогенных факторов Последние вызывают врожденные пороки, возникшие в результате тератогенного действия внешних факторов, врожденные инфекции (сифилис, цитомегаловирус, краснуха и др.). В то же время не все наследственные болезни являются врожденными (очевидно, около 50%). Некоторые заболевания проявляются в детском (миопатия Дюшенна, муковисцидоз), другие в зрелом (миотоническая дистрофия, хорея Гентингтона) и даже в пожилом (болезнь Альцгеймера) возрасте. В то же время некоторые наследственные заболевания могут проявляться уже после рождения в детском, а нередко и зрелом возрасте.

Термин **«семейные болезни»** не является синонимом термина «наследственные болезни». Семейные болезни могут быть наследственными и ненаследственными. Этот термин говорит только о том, что заболевание встречается у членов одной семьи, да и само понятие «семья» включает родственников от двух до нескольких поколений. Болезнь может быть обусловлена влиянием одного и того же вредного фактора в семье: неправильного питания, плохой освещенности, сырой квартиры, одной и той же профессии (шахтеры, ткачи и др.). Иногда заболевания разделяют на семейные и спорадические. При этом для семейного заболевания подразумевается его наличие у родственников, а для спорадического - отсутствие в семье. Таким образом, при подобной классификации большинство рецессивных заболеваний будет относиться к спорадическим, поскольку в родословных (особенно если родословная не очень большая) часто не наблюдается других случаев этого заболевания. Термин «спорадический» можно с известной долей условности применять в случаях доминантных и хромосомных болезней. Спорадические случаи противопоставляются унаследованным от больного родителя, т.е. термин «спорадичность» подчеркивает первичное возникновение мутации.

**ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПАТОЛОГИИ**

Любой вид патологии (инфекции, ожоги, травмы) имеет свои закономерности клинического проявления, в основе которого лежит взаимодействие повреждающего фактора с организмом. Знание этих закономерностей помогает врачу в диагностике заболеваний и лечении больных. Наследственная патология, несмотря на огромное нозологическое многообразие, имеет специфические черты, которые необходимо знать врачу в качестве ориентиров в диагностических поисках.

**1. Семейный характер заболевания**

Если врач при обследовании больного получает сведения о сходных случаях заболевания в семье, то это прямо указывает на их возможную наследственную природу. При семейных случаях заболевания необходим второй этап обследования больного, направленный на дифференциальную диагностику наследственной болезни. В то же время заболевание только у одного члена родословной не исключает наследственного характера болезни, поскольку заболевание может быть результатом новой доминантной мутации у одного из родителей или гетерозиготности обоих родителей по рецессивной болезни (сегрегация мутантного фенотипа).

**2. Хроническое прогредиентное рецидивирующее течение**

Наследственные болезни, начинающиеся в любом возрасте, имеют хроническое течение с прогредиентной клинической картиной.

Приведем несколько примеров. Хроническая пневмония с бронхоэктазами формируется у детей с легочной формой муковисцидоза. Длительные расстройства пищеварения возникают при целиакии (синоним: глютеновая энтеропатия), кишечной форме муковисцидоза, дисахаридазной недостаточности. Дети с миодистрофией Дюшенна постепенно теряют двигательную активность из-за атрофии мышц. В связи с прогредиентным течением эту болезнь называют прогрессирующей мышечной дистрофией.

Многие новые формы наследственных болезней были открыты при обследовании людей с хронической патологией.

Хронический процесс при наследственных болезнях развивается в результате постоянного действия мутантного гена. Хронизация и прогредиентность одного и того же заболевания по-разному выражены у разных больных, что объясняется взаимодействием генов (генотип каждого человека индивидуален). Рецидивирующее течение наследственных болезней обусловлено и генетическими, и средовыми факторами. К генетическим причинам относятся особенности функционирования генов у больного, т.е. регуляция их активности в установленных генотипом пределах. Средовые факторы - это и осложнения основного патологического процесса (активация микробного фактора, нарушение питания), и дополнительные повреждающие воздействия (охлаждение, инфекции, стрессы).

**3. Специфические симптомы наследственных болезней**

Редко встречающиеся специфические симптомы или их сочетания дают основание думать о наследственной природе заболевания. Например, вывих или подвывих хрусталика глаза характерен для синдромов Марфана, Вейля-Марчезани и гомоцистинурии. Голубые склеры бывают при несовершенном остеогенезе и некоторых других болезнях соединительной ткани.

При алкаптонурии моча на пеленках темнеет. От больных фенилкетонурией исходит мышиный запах. При кровоточивости можно думать о болезни фон Виллебранда или о гемофилии. Грубые черты лица имеют больные с мукополисахаридозами. Астеническое телосложение с деформированной грудной клеткой встречается при синдроме Марфана. Непропорциональные конечности и туловище, низкий рост, своеобразный лицевой череп говорят об ахондроплазии. Право-, левосторонняя асимметрия размеров лица и конечностей позволяет предполагать наследственную гемигипертрофию.

**4. Множественные патологические изменения органов и систем**

Первичное вовлечение в патологический процесс многих органов или даже систем позволяет думать о наследственной причине заболевания. Большинство мутантных генов, вызывающих наследственные болезни, дают плейотропный эффект, в результате чего в процесс вовлекаются многие органы.

**Плейотропное действие гена** (плейотропия - влияние одного гена на формирование нескольких признаков) - универсальная генетическая закономерность, имеющая прямое отношение к клиническим проявлениям наследственной патологии. Хорошо известно, что любая моногенно детерминируемая наследственная болезнь всегда проявляется не отдельным симптомом, а специфическим сочетанием или комплексом нарушений разных органов и систем. С клинико-генетической точки зрения необходимо различать первичную и вторичную плейотропию.

**Первичная плейотропия** обусловлена биохимическими механизмами действия мутантного белка или фермента - первичных продуктов мутантных аллелей. Для иллюстрации этого положения приведем несколько примеров.

Мутантные аллели нескольких генов, контролирующих синтез коллагена и фибриллина, приводят к нарушению свойств волокнистой соединительной ткани. Поскольку соединительная ткань - основа всех органов и тканей, становятся понятными множественные влияния этих мутаций на клиническую картину (фенотип) при таких наследственных болезнях соединительной ткани, как, например, синдромы Элерса-Данло, Марфана: нарушения строения сосудистой стенки (особенно аорты), подвывих хрусталика, пролапс митрального клапана, гиперрастяжимость кожи, гиперподвижность суставов и т.д.

При фенилкетонурии нарушается обмен фенилаланина, в результате чего в организме не синтезируется тирозин. Вследствие этого уменьшается или прекращается образование меланина, что ведет к гипопигментации кожи, волос и радужки. С другой стороны, патологические метаболиты (фенилпировиноградная кислота и др.) нарушают процессы развития и функционирования нервной системы (повышенная возбудимость, тремор, судорожные припадки, умственная отсталость). В основе всех этих очень разнородных симптомов лежит первичный эффект недостаточности (или отсутствия) активности фенилаланингидроксилазы.

**Вторичная плейотропия** обусловлена осложнениями первичных патологических процессов. Например, при талассемии утолщение костей черепа и гепатолиенальный (сочетанное увеличение печени и селезенки) синдром - результат вторичных процессов, возникающих в связи с усиленным кроветворением и гемосидерозом паренхиматозных органов (отложение гемосидерина, темно-желтого железосодержащего пигмента, в тканях в результате его избыточного образования макрофагами при усиленном распаде эритроцитов).

Муковисцидоз обусловлен ошибкой в синтезе трансмембранного белка, обеспечивающего ионный транспорт в клетках. Нарушение ионного транспорта натрия и хлора ведет к образованию густой слизи в бронхах и в экзокринной части поджелудочной железы. За этим следу ют вторичные легочные инфекции и нарушения переваривания пищи. И то и другое относится к вторичным плейотропным эффектам.

Таким образом, плейотропное действие генов обусловливает одну из особенностей клинического проявления наследственных болезней - вовлеченность в патологический процесс многих органов и систем. Этот важный обобщенный диагностический признак наследственной патологии должен служить ориентиром для врача.

**5. Врожденный характер заболевания**

И нормальные, и патологические аллели включаются в работу в разные периоды онтогенеза - от эмбрионального до старческого. Как подчеркивалось выше, врожденность патологических признаков не всегда свидетельствует о наследственной природе заболевания. Однако не менее 25% всех форм генных наследственных болезней и почти все хромосомные болезни начинают формироваться внутриутробно. Если ребенок рождается с комплексом патологических признаков, то болезнь считают врожденной. Примеры врожденных наследственных болезней - хромосомные синдромы, ахондроплазия, ихтиоз, Х-сцепленная гидроцефалия, аутосомно-рецессивная микроцефалия и др. Примеры врожденных, но ненаследственных болезней - краснушный, талидомидный, сифилитический, алкогольный, гидантоиновый и некоторые другие синдромы, этиология которых устанавливается при целенаправленном сборе анамнеза, относящегося к первым неделям беременности.

Врожденными нередко бывают наследственные болезни обмена веществ. Показания для биохимической и молекулярно-генетической диагностики таких болезней у младенцев - рвота, отказ от пищи, судороги, гипервентиляция, летаргия, кома, желтуха, гипертермия, измененный тонус мышц.

**6. Резистентность к наиболее распространенным методам терапии**

Одна из особенностей наследственных болезней - неэффективность лечения, хотя и не абсолютная. Это вполне понятно, потому что «исправить» первичные звенья, даже если известен первичный продукт мутантного гена, далеко не всегда удается (мукополисахаридозы, миодистрофия Дюшенна, нейрофиброматоз). Естественно, что толерантность к лечению свойственна не всем болезням. Если расшифрованы ключевые звенья патогенеза, то разрабатываются и успешные методы лечения. Некоторые заболевания из группы устойчивых к терапии переходят в группу поддающихся лечению (гепатолентикулярная дегенерация, целиакия, муковисцидоз).