**Дисциплина «Генетика человека с основами медицинской генетики»**

**Преподаватель Левенец Ольга Владимировна**

**Тема «Клинические проявления наследственных заболеваний»**

**1. Хромосомные болезни**

В основу классификации хромосомных болезней положены тип хромосомной аномалии и характер дисбаланса хромосомного материала:

- геномные мутации (численные нарушения по отдельным хромосомам либо нарушения кратности полного гаплоидного набора хромосом);

- собственно хромосомные мутации (структурные перестройки хромосом).

Любая из хромосом может вовлекаться в численные и структурные изменения, поэтому в клинической практике наблюдают большое разнообразие описанных хромосомных заболеваний.

Существуют общие клинические признаки, позволяющие заподозрить аномалии хромосом, в частности физическое и психическое недоразвитие, черепно-лицевой дисморфизм, пороки развития внутренних органов и др.

Синдром Дауна

Первое клиническое описание синдрома Дауна относится к 1866 г. Частота в популяции 1:600-650 новорожденных. Среди умственно отсталых детей выявляют 10-12% больных с синдромом Дауна. Причиной возникновения болезни является простое нерасхождение хромосом в мейозе. Наблюдают сильную зависимость вероятности рождения ребенка с синдромом Дауна от возраста матери.

У потомства молодых (от 19 до 35 лет) матерей она наиболее низкая, причем в более раннем возрасте может быть повышена.

К 40 годам риск возрастает более чем втрое, а к 45 годам составляет уже несколько процентов.

Чаще всего при цитогенетическом обследовании больных с синдромом Дауна в кариотипе обнаруживают трисомию по хромосоме 21, приблизительно 95% случаев. Еще примерно 4% - транслокации, когда избыточная хромосома 21 транслоцирована на одну из хромосом группы D (хромосомы 13-15) или G (чаще всего 21, но возможно и 22). В этом случае родители могут оказаться носителями сбалансированной транслокации. И, наконец, 1% составляют больные с мозаичной формой. Выраженность заболевания у них зависит от доли трисомных клеток: чем их будет больше, тем более будет выражен патологический фенотип.

Характерные внешние признаки наблюдают уже при рождении больного ребенка, а позднее они проявляются еще более четко.

Больные отличаются невысоким ростом, полнотой. У них круглое плоское лицо, монголоидный разрез глаз, маленькие деформированные уши, полуоткрытый рот с толстыми губами и большим не помещающимся во рту языком (макроглоссия), узкое и короткое нёбо, характерный голос. Неоднократно отмечали, что больные с синдромом Дауна внешне больше схожи друг с другом, нежели с их нормальными родителями, братьями и сестрами. Кроме внешних признаков можно отметить часто встречающиеся пороки сердца и органов пищеварительного тракта, деформации скелета, иммунодефицитные состояния; у больных часто возникают злокачественные опухоли.

При синдроме Дауна резко снижена продолжительность жизни, обычно она составляет 25-30 лет. Однако развитие современной медицины позволяет им достигать и более зрелого возраста; описан больной с синдромом Дауна в возрасте 70 лет.

Больные с синдромом Дауна отстают в умственном развитии. Дети с этим заболеванием, как правило, очень ласковые и привязываются к тем, кто их обслуживает. В ряде случаев возможна их адаптация к жизни - они могут обслуживать себя, выполнять несложную работу. В прессе рассказывалось о том, что владелец одной из гостиниц приглашал для выполнения простой неквалифицированной работы больных с синдромом Дауна, желая тем самым поддержать их.

В принципе, больные с синдромом Дауна могут иметь детей: описан случай рождения нормального ребенка матерью с трисомией по хромосоме 21.

Другие аутосомные трисомии

Другие аутосомные трисомии встречают гораздо реже. В 1960 г. были описаны два заболевания - синдром Патау (трисомия по хромосоме 13) и синдром Эдвардса (трисомия по хромосоме 18), каждое из которых встречают с частотой примерно 1:6000-1:7000 новорожденных. При синдроме Патау частота может быть и ниже (до 1:13 000), при этом число девочек и мальчиков одинаково, а вот при синдроме Эдвардса девочки рождаются чаще.

При синдроме Патау часто встречают расщелину верхней губы и нёба, лоб низкий, скошенный, глазные щели узкие, ушные раковины деформированы. Более чем у 70% больных наблюдают пороки органов зрения.

Больные с синдромом Эдвардса имеют характерную внешность: узкие короткие глазные щели, деформированные низко расположенные уши, маленький рот, короткая шея, «птичий профиль».

В обоих случаях наблюдают множественные пороки развития, пороки сердца, желудочно-кишечного тракта, половых органов. Дети чаще всего погибают в первые недели жизни.

СТРУКТУРНЫЕ ПЕРЕСТРОЙКИ ХРОМОСОМ

Хромосомные болезни, обусловленные структурными перестройками хромосом, очень многочисленны. Самые разные перестройки хромосом: делеции, инверсии, дупликации, транслокации, кольцевые хромосомы и пр. могут наблюдаться в кариотипах больных, причем некоторые случаи уникальны. Клинически и цитогенетически идентифицировано более 100 синдромов. Приведем некоторые примеры.

Синдром «кошачьего крика»

Причиной его является делеция части короткого плеча хромосомы 5 (кариотипы 46, ХХ, 5р- или 46, XY, 5р-). Частота среди новорожденных составляет 1:50 000, а среди детей с задержкой умственного развития - 1:350. Описаны мозаичные формы. Дети с этим синдромом, как правило, рождаются после нормально протекавшей беременности. Характерным признаком заболевания является монотонный или резкий крик, похожий на кошачье мяуканье, причиной которого являются изменения гортани. У этих детей наблюдают также микроцефалию (уменьшение размеров головы), лунообразное лицо с уменьшенной верхней челюстью и складками в уголках глаз, низко расположенные деформированные уши. Отмечают также мышечную гипотонию, пороки сердца, патологию костной системы, деформацию стоп (включая сращение соседних пальцев - клинодактилия мизинцев, кожная синдактилия 2-го и 3-го пальцев ног) и некоторые другие признаки. Все больные характеризуются тяжелой формой умственной отсталости. Хотя продолжительность жизни больных с синдромом «кошачьего крика» выше, чем у страдающих аутосомными трисомиями, тем не менее, большинство их умирает в раннем возрасте. Вместе с тем, описаны больные старше 50 лет.

К числу заболеваний, обусловленных структурными перестройками хромосом, следует отнести также синдром Вольфа-Хиршхорна или синдром делеции короткого плеча хромосомы 4, встречающийся с частотой 1:100 000 (всего описано более 100 случаев), синдром де Груши или синдром моносомии 18р-, встречающийся с частотой 1:60 000 рождений и возникающий в большинстве случаев в результате делеции во время гаметогенеза у одного из родителей, и многие другие.

ЗАБОЛЕВАНИЯ, СВЯЗАННЫЕ С АНОМАЛИЯМИ ПОЛОВЫХ ХРОМОСОМ (ГОНОСОМНЫЕ СИНДРОМЫ)

Группа заболеваний представлена в основном полисомией по половым хромосомам, X или Y. Сюда же относят моносомию по Х-хромосоме.

Синдром Шерешевского-Тернера

Синдром Шерешевского-Тернера (моносомию по Х-хромосоме) наблюдают только у девочек. Чаще всего при цитогенетическом обследовании обнаруживают кариотип 45, Х0, но иногда встречают и другие аномалии Х-хромосомы - делеции, кольцевые хромосомы, мозаицизм. Частота встречаемости составляет 1:3000 новорожденных девочек. Синдром Шерешевского-Тернера часто является причиной спонтанных абортов.

Важной особенностью заболевания является половой инфантилизм. Внутренние и наружные половые органы недоразвиты. У новорожденных может наблюдаться характерная крыловидная складка на шее, множественные малые аномалии развития, в 50% случаев наблюдают лимфатические отеки кистей и стоп. Из заболеваний внутренних органов отмечают поражения сердца, аномалии мочевой системы (почек).

Дети уже с самого начала развития отстают в росте, а в период полового созревания у них не формируются вторичные половые признаки. Рост взрослых женщин с синдромом Шерешевского-Тернера составляет в среднем 135 см. У них не может быть детей, однако при мозаичной форме заболевания с менее выраженной клинической картиной описаны случаи деторождения.

Больные не отличаются высоким интеллектом, а в ряде случаев наблюдается умственная отсталость. У них своеобразное мышление, пассивность, узость интересов, склонность к психозам. Для этого синдрома характерны утрированные желания: девочки мечтают стать балеринами, кинозвездами, актрисами. Желания у них не соответствуют возможностям - происходит гиперкомпенсация неосознанного дефекта.

Полисомия по Х-хромосоме у женщин

Трисомия Х-хромосомы (47, ХХХ) - наиболее распространенная форма полисомии половых хромосом у женщин, встречающаяся с частотой 1:1000-1:2000 новорожденных девочек. Это заболевание называют еще «суперженщина». На самом деле «сверхженщина наоборот»: у носительниц этой патологии слабо развиты половые признаки, нарушено половое развитие. Они имеют грубые черты лица, фигура часто напоминает мужскую (с широкими плечами). Иногда отмечают умственную отсталость. Больные часто бывают бесплодными, но в некоторых случаях могут иметь детей.

Редко встречают женщин с 4 (тетрасомия), 5 (пентасомия) и более (до 12) Х-хромосомами. В этих случаях фенотип еще более выражен.

Полисомия по Х-хромосоме у мужчин

Полисомия по Х-хромосоме у мужчин приводит к появлению заболевания, известного как синдром Кляйнфельтера и встречающегося с частотой 1:500-700 новорожденных мальчиков. Чаще всего речь идет об одной избыточной Х-хромосоме (кариотип 47, XXY). Синдром Кляйнфельтера проявляется у мальчиков в период полового созревания, когда замечают отставание в развитии вторичных половых признаков.

Признаками заболевания являются высокий рост, евнухоидное строение телосложения, гинекомастия (развитие сверх нормы молочных желез), слабый рост волос на лице, в подмышечных впадинах и на лобке, склонность к ожирению; яички резко уменьшены в размерах, и именно это является главным клиническим признаком. У больных нарушен сперматогенез, они бесплодны; синдром Кляйнфельтера наблюдают у 10% мужчин, страдающих бесплодием.

В 25-50% случаев наблюдают умственную отсталость, доходящую до дебильности, а вообще заболевание выявляют у 1-2% мужчин с олигофренией.

Встречают описания больных с синдромом Кляйнфельтера с несколькими «добавочными» Х-хромосомами: 48, XXXY; 49, XXXXY. Увеличение числа Х-хромосом в генотипе связано с усилением умственной отсталости, нарушениями психики, антисоциальными поступками и алкоголизмом. Обычно эти люди являются пациентами психиатрических больниц. В то же время обычный синдром Кляйнфельтера, 47, XXY, выявляют и среди людей с нормальным интеллектом.

Полисомия по Y-хромосоме

Подобно тому как избыточная Х-хромосома приводит к рождению «суперженщины», мужчин с лишней Y-хромосомой можно было бы назвать «супермужчинами». Мальчики с кариотипом 47, XYY рождаются с частотой 1:1000 (с кариотипом 48, XYYY - 1:250 000; 49, XYYYY - 1:250 000). Внешне они мало отличаются от мужчин с нормальным хромосомным набором. В качестве особенности можно отметить более высокий рост, длинные руки, некоторую агрессивность в поведении. В ряде случаев у них несколько снижен интеллект (причем степень снижения увеличивается с числом «лишних» Y-хромосом), но говорить о тяжелой умственной отсталости все же нельзя. По образному определению, это «тюремная баскетбольная команда».

Казалось бы, очень заманчиво найти генетический маркер преступного поведения. На самом деле избыточная Y-хромосома ни в коем случае не является «хромосомой преступности». На проявление наклонностей человека огромное влияние оказывает среда.

**2. Генные болезни**

Генные болезни - группа заболеваний, обусловленных мутациями отдельных генов. Клиническая картина генных заболеваний очень разнообразна. Патологический процесс, возникающий в результате мутации единичного гена (моногенное заболевание), может проявляться одновременно на молекулярном, клеточном и органном уровнях.

Рассмотрим некоторые наиболее распространенные примеры разных типов генных болезней.

**АУТОСОМНО-ДОМИНАНТНЫЙ**

**ТИП НАСЛЕДОВАНИЯ**

**Синдром Марфана**

Впервые заболевание было описано В. Марфаном в 1886 г. Частота в популяции 10 000-15 000. Причина - мутация в гене фибрилина, локализованном в длинном плече хромосомы 15. Больные с синдромом Марфана отличаются высоким ростом. У них паукообразные длинные тонкие пальцы, причем при обхватывании первым и пятым пальцами запястья другой руки они обязательно перекрываются (симптом запястья). Кроме того, нередко отмечаются деформация грудной клетки, плоскостопие, паховые и бедренные грыжи, недоразвитие мышц, ухудшение зрения (дефекты хрусталика, катаракта и т.д.). При синдроме Марфана нередки врожденные пороки сердца, расстройства органов дыхания, поражения желудочно-кишечного тракта и мочевыводящей системы. Изредка может наблюдаться понижение слуха, глухота. Психическое и умственное развитие больных не отличается от нормы. Средняя продолжительность жизни составляет примерно 27 лет, хотя часть больных доживает до старости. Синдромом Марфана страдали президент США Авраам Линкольн, великий скрипач Николо Паганини.

**Нейрофиброматоз (болезнь Реклингаузена)**

Заболевание было описано в 1882 г.; оно встречается с частотой 1:33 000 - одно из наиболее часто встречаемых моногенных заболеваний. Известно семь форм нейрофиброматоза, вызываемого мутациями в гене, расположенном в длинном плече хромосомы 17. Нейрофиброматоз проявляется с рождения или в первые годы жизни ребенка. На коже (как правило, на закрытых участках) образуются пигментные пятна цвета «кофе с молоком» - от 0,5 см в диаметре у детей. С возрастом на коже появляются мелкие опухоли (нейрофибромы); число их может достигать несколько сотен и даже тысяч. Нейрофибромы представляют маленькие узелки; при надавливании они проваливаются в кожу - симптом «кнопки звонка». При этом заболевании нередки нарушения скелета, череп-но-лицевые аномалии. Часто отмечается умственная отсталость.

**Хорея Гентингтона**

Заболевание встречается с частотой от 2-3 до 6-7 (по разным данным) случаев на 100 000. Впервые данное заболевание было описано в 1872 г. Считают, что в его основе лежат грубые нарушения окислительного метаболизма. Отмечено, что мужчины болеют несколько чаще. Ген, ответственный за возникновение хореи Гентингтона, картирован в коротком плече хромосомы 4. Начало заболевания позднее, в возрасте 30 лет и старше. Развивается слабоумие, иногда возникают галлюцинации, депрессия, бред. Наблюдают нарастание неустойчивости внимания, непоследовательность мышления, оскудение речи; впоследствии обнаруживают атрофию мозга. Характерны непроизвольные движения конечностей. К моменту проявления заболевания у больных, как правило, уже имеются дети. Сообщить больному или супружеской паре, что их дети имеют 50% риск развития заболевания - задача простая с арифметической точки зрения, но крайне тяжелая для врача-генетика.

**АУТОСОМНО-РЕЦЕССИВНЫЙ ТИП НАСЛЕДОВАНИЯ**

**Фенилкетонурия**

Заболевание впервые описано в 1934 г. Это одна из наиболее распространенных форм наследственных заболеваний с нарушением аминокислотного обмена. Частота фенилкетонурии составляет 1:10 000 новорожденных, однако этот показатель сильно варьирует для разных популяций - от 1:2600 в Турции до 1:119 000 в Японии. В России это заболевание встречается с частотой 1:6350, причем в Москве реже, 1:118 000 новорожденных. Известно несколько форм фенилкетонурии, которые различаются по тяжести течения. Ген, ответственный за развитие «классической» фенилкетонурии, локализован в длинном плече хромосомы 12. Болезнь связана с дефицитом фермента фенилаланингидроксилазы, обеспечивающего превращение фенилаланина в тирозин. Избыточный фенилаланин накапливается в крови и моче больных, а затем превращается в фенилпировиноградную кислоту, которая оказывает токсическое действие на центральную нервную систему. Нарушаются функции печени, обмен белков. Ребенок с фенилкетонурией рождается здоровым. С началом кормления с молоком матери или искусственным детским питанием в его организм начинает поступать фенилаланин, и тогда развивается заболевание. Ребенок может быть вялым или, наоборот, слишком возбудимым, от мочи и пота исходит характерный «мышиный» запах. У детей развивается умственная отсталость, наблюдаются судороги. Большинство больных - голубоглазые блондины со светлой кожей. Это связано с недостаточным синтезом пигмента меланина. Фенилкетонурия - пример успешной коррекции в случае раннего выявления заболевания. При скрининговой (просеивающей) диагностике в 2,5 мл свежей мочи ребенка добавляют 10 капель 5% раствора треххлористого железа и уксусной кислоты. Сине-зеленое окрашивание указывает на наличие заболевания. Специальная диета, проводимая с первого месяца жизни ребенка и до достижения им пубертата (возраста полового созревания), предотвращает развитие умственной отсталости и другие проявления болезни.

**Галактоземия**

Ее частота составляет 35 000-50 000. Ген, ответственный за возникновение галактоземии, локализован в коротком плече хромосомы 9. Заболевание развивается при вскармливании младенца материнским молоком. Галактоза является составной частью молочного сахара - лактозы. В норме галактоза превращается в глюкозу и в этом виде усваивается организмом. При заболевании из-за недостаточной активности фермента галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы в крови больного происходит накопление галактозы. Это приводит к поражению печени, нервной системы, глаз и других органов. Болезнь проявляется уже в первые дни жизни. Наблюдают расстройства пищеварения, желтуху, поражение печени и селезенки, катаракту. Развивается умственная отсталость. Диета, не содержащая молочного сахара, предотвращает развитие заболевания.

**Муковисцидоз**

Муковисцидоз (кистофиброз) - одно из тяжелейших заболеваний детского возраста. Средняя продолжительность жизни больных составляет 25 лет. Для европейской популяции средняя частота составляет 1:2500, в то время как в Африке заболевание встречается довольно редко, 1:100 000-170 000. В России ежегодно рождается 700-750 детей с муковисцидозом. Ген, ответственный за развитие болезни, локализован в длинном плече хромосомы 7. В нем обнаружено около 1000 типов мутаций (по другим данным - 5000), из которых 300 вызывают клинические проявления. Ген кодирует белок - регулятор трансмембранной проводимости для ионов хлора. Это приводит к избыточному выделению хлоридов, в результате чего происходит избыточное выделение густой слизи. Патология затрагивает поджелудочную железу, печень, бронхи, потовые, слюнные, слезные, ушные железы. Выводные протоки поджелудочной железы закупориваются, слизь не выводится, образуются кисты. В просвет кишечника не поступают ферменты поджелудочной железы. Из-за закупорки мелких бронхиальных путей и присоединения инфекции развиваются бронхиты, пневмонии, у каждого четвертого больного - астма. Параллельно наблюдают тяжелые поражения желудочно-кишечного тракта. Гнилостные процессы приводят к вздутию живота, обильному зловонному стулу с примесью жира. При одной из форм уже в первые сутки после рождения наблюдается полная непроходимость кишечника. Интеллектуальное развитие детей не страдает.

**ВРОЖДЕННЫЙ ГИПОТИРЕОЗ**

Это одна из наиболее распространенных форм наследственной патологии эндокринной системы, которая поддается полному излечению, если оно начато в первые месяцы жизни ребенка. Различают первичный (1:3500 новорожденных), вторичный (1:25 000) и третичный (1:250 000). Первичный гипотиреоз развивается в результате генетических дефектов непосредственно в щитовидной железе новорожденных; вторичный и третичный развиваются после патологических процессов в щитовидной железе или в результате повреждения гипоталамуса. Существует фенокопия врожденного гипотиреоза - эндемический зоб, связанный с дефицитом йода в некоторых регионах. При врожденном гипотиреозе у детей наблюдают нарушения формирования скелета, поражение центральной нервной системы (замедление реакции на внешние раздражители, снижение способности концентрировать внимание, ухудшение памяти, вялость, сонливость, апатичность, реже - нарушение сна, повышенная возбудимость, беспокойство). Отставание в психическом развитии ведет к идиотии. С возрастом проявляется задержка развития половых желез. Внешне можно заметить одутловатость, отеки лица и конечностей, грубый и хриплый голос, сухость кожи, ломкость и выпадение волос.

**Х-СЦЕПЛЕННЫЙ ДОМИНАНТНЫЙ ТИП НАСЛЕДОВАНИЯ**

**Гипофосфатемия**

Заболевание проявляется в нарушениях скелета. Характерны низкий рост, ограниченная подвижность суставов. Походка неуверенная, в тяжелых случаях больные вообще не могут ходить. Гипофосфатемия не поддается лечению витамином D, и в этом ее основное отличие от «обычного» рахита. У женщин заболевание менее выражено, что можно интерпретировать как неполное доминирование. Ген, ответственный за данное заболевание, локализован в коротком плече Х-хромосомы.

**Х-СЦЕПЛЕННЫЙ РЕЦЕССИВНЫЙ ТИП НАСЛЕДОВАНИЯ**

**Гемофилия**

Гемофилия является классическим примером признака, сцепленного с Х-хромосомой. Существуют две формы этого заболевания - А и В. Частота их составляет соответственно 1:2500 и 1:25 000 новорожденных мальчиков. Гены, ответственные за возникновение обеих форм гемофилии, локализованы на соседних сегментах длинного плеча Х-хромосомы. При гемофилии нарушена свертываемость крови, так что даже небольшие травмы могут привести к тяжелым последствиям. Заболевание распознают обычно на 2-3-м году жизни, когда ребенок уже начинает ходить. Из-за кровоизлияний в крупные суставы развиваются артрозы. Гемофилия проявляется только у мужчин. Теоретически для того чтобы гемофилией болела девочка, она должна родиться от гетерозиготной матери и больного гемофилией отца. В этом случае половина рожденных девочек будут больны, а половина - здоровы, но они будут, как и мать, гетерозиготными носительницами дефектного гена. Описаны два брака между такими супругами. Все рожденные дочери были здоровы; по-видимому, гомозиготное носительство гена гемофилии у женщин несовместимо с жизнью. Гетерозиготное носительство гена гемофилии имело место у многих женщин - членов монарших семей Европы. Анализ родословной приведен в третьей части. Половина их сыновей получили этот ген. Так, от кровотечения умер король Франции Карл IX, унаследовавший гемофилию от своей матери Екатерины Медичи. Гемофилией страдал и царевич Алексей, сын последнего российского императора Николая II и императрицы Александры Федоровны. Возможно, если бы наследник был здоров, судьба России могла бы сложиться совсем иначе. Однако история не имеет сослагательного наклонения.

**Дальтонизм**

Дальтонизм наследуется по такому же принципу, что и гемофилия. Дальтоники не различают красный и зеленый цвета. Следовательно, им нельзя управлять автомобилем, а при переходе улицы следует соблюдать особую осторожность. Строго говоря, дальтонизм сложно отнести к заболеваниям, поскольку во всем остальном эти люди совершенно нормальны; правильнее говорить о признаке.

**Синдром умственной отсталости с ломкой Х-хромосомой**

Синдром умственной отсталости с ломкой X-хромосомой (синдром Мартина-Белл) следует рассмотреть отдельно, поскольку данное заболевание не укладывается полностью в критерии X-сцеп-ленного рецессивного наследования. Лишь у 80% мужчин наблюдают клинические признаки, остальные 20% - практически нормальные люди, однако они могут передавать болезнь потомству. Строго говоря, это заболевание относят к группе болезней экспансии числа нуклеотидных повторов.