Наследственность и ее роль в патологии

СОДЕРЖАНИЕ

1. НАСЛЕДСТВЕННОСТЬ И ЕЕ РОЛЬ В ПАТОЛОГИИ

.1 Медицинская генетика и ее задачи

.2 Распространение наследственных форм патологии

.3 Классификация наследственных форм патологии

.4 Методы определения наследственной природы болезней и аномалий развития

.5 Этиология наследственных форм патологии

.6 Общие закономерности патогенеза наследственных болезней

.7 Хромосомные болезни

.8 Фенокопии

.9 Принципы профилактики наследственной патологии и фенокопий

.10 Принципы лечения наследственных болезней и дефектов развития

Список использованных источников

1. НАСЛЕДСТВЕННОСТЬ И ЕЕ РОЛЬ В ПАТОЛОГИИ

1.1 Медицинская генетика и ее задачи

Наследственность есть свойство живых существ и клеток организма передавать свои признаки (анатомо-физиологические особенности) потомкам. Она обеспечивает относительную стабильность вида. Основу для естественного и искусственного отбора, для эволюции вида дает изменчивость - свойство организма и его клеток, проявляющееся в возникновении новых признаков. Материальными носителями наследственной информации являются гены - участки молекулы ДНК.

Наука о наследственности и изменчивости носит название генетика. Отрасль генетики, занимающаяся изучением наследственности и изменчивости человека под углом зрения патологии, называется медицинской генетикой.

Основные задачи медицинской генетики сводятся к следующему:

Изучение наследственных форм патологии. Это значит изучение их этиологии, патогенеза, совершенствование диагностики, разработка методов профилактики и лечения. Фатальный характер наследственных заболеваний существует лишь до тех пор пока не познаны конкретные причины и механизмы их развития. Установление закономерностей развития ряда наследственных болезней позволило не только лечить, но и в определенной мере предупреждать достаточно тяжело протекающие формы наследственной патологии.

Изучение причин и механизмов наследственно детерминированной предрасположенности и резистентности к различным (в том числе и инфекционной природы) заболеваниям.

Изучение роли и значения генетического аппарата в развитии реакций адаптации, компенсации и явлениях декомпенсации (см. «Двойственная природа болезни»).

Подробное всестороннее изучение процессов мутагенеза и антимутагенеза, их роли в развитии болезней.

Изучение ряда общебиологических проблем: молекулярно-генетических механизмов канцерогенеза, роли генетического аппарата в явлениях тканевой несовместимости, аутоиммунных реакциях организма и др.

1.2 Распространение наследственных форм патологии

Начнем с разграничения далеко неоднозначных понятий «наследственные болезни» и «врожденные болезни». Врожденными называют заболевания, проявляющиеся сразу после рождения. Они могут быть и наследственными и ненаследственными - обусловленными действием неблагоприятных факторов среды на развивающийся плод в период беременности и не затрагивающие его генетический аппарат. К числу наследственных болезней относятся лишь те, в основе которых лежат структурные изменения в генетическом материале. Одни из них клинически проявляются уже в первые дни после рождения, другие в юношеском, зрелом, а иногда и в пожилом возрасте.

В настоящем параграфе речь пойдет о наследственных болезнях и аномалиях развития.

Сегодня число известных наследственных болезней превышает 2500, только наследственно детерминируемых нарушений обмена веществ, сопровождающихся умственной неполноценностью, около тысячи. На каждые 500-800 новорожденных приходится один ребенок с болезнью Дауна, высока частота рождения детей и с другими достаточно серьезными хромосомными заболеваниями такими как синдром Клайнфельтера (1,39-1,98; в среднем 1,3 на 1000 мальчиков), трисомия по Х-хромосоме (1 на 750 девочек). От 1/3 до 1/2 слепых страдают от наследственных дефектов органа зрения. По данным США, Канады, Великобритании до 25% больничных коек в детских стационарах занято пациентами с наследственными формами патологии. Только на территории бывшего СССР ежегодно рождалось порядка 60000 детей с наследственной патологией, в том числе около 5000 детей с такими наследственными дефектами развития как расщелина верхней губы («заячья губа»), неба («волчья пасть»), микроцефалия, гидроцефалия, анэнцефалия.

Половина спонтанных абортов и преждевременных родов генетически детерминирована. Перечень можно продолжать долго.

В течение 20 столетия отмечен значительный абсолютный и относительный рост числа наследственных болезней и аномалий развития. Причин этому много. Назовем важнейшие:

значительные успехи медицины в лечении и предупреждении многих инфекционных и алиментарных болезней, практически ликвидированы такие особо опасные инфекции, как чума, оспа, холера, уносившие в прошлые века десятки миллионов жизней, полиомиелит, оставлявший десятки тысяч калек. Туберкулез, занимавший еще в прошлом столетии первое место по причине смертности населения в большинстве развитых стран мира, сегодня передвинулись на 10-15 место. В такой ситуации на более видное место вышли те формы патологии, успех в лечении и профилактике которых значительно скромнее;

совершенствование методов диагностики;

всевозрастающее загрязнение окружающей среды мутагенными агентами;

успехи молекулярной биологии, позволившей установить генетическую природу ряда серьезных заболеваний, ранее не связываемых с аномалиями генома (пример - хромосомные болезни);

увеличение средней продолжительности жизни человека. На территории Беларуси, например, в 1898 г. она составляла 37,5 лет, в I978 г. - 72 года, а ведь многие формы наследственных заболеваний, как уже говорилось, проявляются спустя много лет после рождения (подагра - после 30-40, хорея Гентингтона - после 40-50 лет).

Возможными причинами того, что наследственные болезни имеют «свой возраст» развития могут быть следующие:

) до поры до времени аномальный ген может быть в репрессированном состоянии, а затем под влиянием, например, изменившегося гормонального фона организма дерепрессируется и начинает проявлять свою активность;

) в ряде случаев для реализации действия аномального гена требуется более или менее длительное специфическое - «проявляющее» действие среды (при подагре, ряде форм сахарного диабета);

) с возрастом снижается активность процессов репарации.

1.3 Классификация наследственных форм патологии

В развитии любой болезни, как и в жизнедеятельности здорового организма, участвуют различного рода воздействия внешней среды (внешний фактор) и наследственность (внутренний фактор). В качестве этиологического фактора болезни или составляющего звена ее патогенеза. Доля участия каждого из них в различных заболеваниях своя.

С учетом удельного веса наследственности и среды выделяют 4 группы болезней, между которыми нет резкой границы (Н.П. Бочков).

Первую группу составляют собственно наследственные болезни, в возникновении и развитии которых решающая роль принадлежит аномалиям в генетическом аппарате. К ней относятся моногенно обусловленные заболевания (алкаптонурия, фенилкетонурия, гепатоцеребральная дистрофия, гемофилия и др.) и хромосомные болезни. Среда определяет лишь пенетрантность (проявляемость действия гена в популяции особей, обладающих данными геном) и экспрессивность (степень выраженности действия гена у конкретной особи).

В развитии болезней второй группы, также как и в первой, основополагающее значение имеет наследственность, однако необходимо специфическое, так называемое «проявляющее», действие среды, без чего болезнь, несмотря на наличие патологической мутации, клинически не проявляется. Так, у гетерозиготных носителей HвS (аутосомно-рецессивное или полудоминантно наследуемая гемоглобинопатия - серповидно клеточная анемия) гемолитические кризы, ведущие к анемии, возникают лишь в условиях гипоксии или ацидоза; при наследственной ферментопатии, связанной с дефицитом гдюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы, аналогичную роль могут играть применение лекарств-окислителей, употребление конских бобов, иногда вирусная инфекция. Появлению клинических признаков подагры, при которой генетически детерминировано нарушение обмена мочевой кислоты, способствует систематическое переедание, неумеренное употребление мясной пищи, виноградных вин и других веществ, метаболизм которых ведет к образованию избыточных количеств солей мочевой кислоты, откладывающихся в суставах и вызывая их поражение.

Основным этиологическим фактором третьей группы болезней являются факторы внешней среды. Генетически детерминируется повышенная чувствительность к так называемым «факторам риска». Это болезни с наследственной предрасположенностью мультифакториальные полигенные болезни. К ним относятся подавляющее число болезней зрелого и пожилого возраста: гипертоническая болезнь, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, злокачественные новообразования и др.

Четвертую группу составляют болезни, возникновение которых обусловлено факторами среды, к действию которых организм не имеет средств защиты - экстремальными. Это травмы (механические, электрическая), действие ионизирующей радиации, ожоги, отморожения, особо опасные инфекции. Генетический фактор в этих случаях определяет тяжестью болезни, ее исход, в ряде случаев - вероятность возникновения. Известно, например, что возникновение даже заболеваний, вызываемых такими высокопатогенными возбудителями, как возбудители чумы, оспы, холеры, в определенной степени сопряжено с группой крови, детерминируемой, как известно, генетически. Люди с первой группой крови предрасположены к заболеванию чумой, со второй группой - к оспе и холере.

Итак, согласно приведенной классификации наследственные формы патологии подразделяются на собственно наследственные болезни (нуждающиеся и не нуждающиеся в действии специфических - «проявляющих» факторов среды) и болезни с наследственным предрасположением.

По количеству затронутых повреждением (мутацией) генов выделяют моногенные и полигенные заболевания. К числу последних относятся болезни с наследственной предрасположенностью, поскольку они являются многофакторными, а также большая отдельная группа заболеваний, связанная с хромосомными или геномными мутациями - хромосомных.

Моногенные болезни, наследуемые по законам Менделя, в свою очередь подразделяются по типу наследования: на аутосомно-доминантные, аутосомно-рецессивные и наследуемые сцеплено с половыми (обычно X) хромосомами. Среди наиболее часто встречающихся аутосомно-доминантных болезней и аномалий развития, суммарная частота которых составляет 7 на 1000 новорожденных (C.O.Carler, I969), можно назвать полидактилию (чаще - гексодактилия), ахондроплазию, неврофиброматоз, таллаесемию, хорею Гентингтона, врожденный отосклероз, несовершенный остеогенез и др. К числу аутосомно-рецессивных (суммарная частота 2 на 1000 новорожденных) относятся ретинобластома детей, пигментная ксеродерма, анемия Адиссона-Бирмера, алкаптонурия, фенилкетонурия, семейная гиперхолистеринемия, гепатоцеребральная дистрофия, галактоземия, микроцефалия, анэнцефалия, одна из форм гидроцефалии и др.

Примерами форм патологии, наследуемых сцеплено с Х-хромосомой являются:

рецессивно наследуемые (суммарная частота 0,4 на 1000 родившихся) гемофилия А и Б, мышечная дистрофия Дюшена, ихтиоз, дальтонизм, альбинизм, ферментопатия, связанные с дефицитом глюкозо-6-фосфат-гидрогеназы, атрофия зрительного нерва;

доминантно наследуемые гипоплазия эмали зубов, витамин-Д-резистентный рахит.

Часто используется системно-органная классификация наследственных форм патологии, в основу которой положен учет преимущественно поражаемых органов (наследственные болезни и аномалии развития сердечно-сосудистой системы, эндокринной, нервной системы и т.п.). Данная классификация достаточно условна, поскольку генетические дефекты очень часто затрагивают многие органы и системы.

Клинически наиболее значимой является классификация по первичному биохимическому дефекту, обнаружение которого позволяет не только с достаточной степенью надежности диагностировать заболевание, но и осуществлять патогенетически обоснованное лечение болезни. Однако до сих пор первичный биохимический дефект удалось выяснить для сравнительно небольшого числа наследственных болезней.

1.4 Методы определения наследственной природы болезней и аномалий развития

Генеалогический метоз, основанный на составлении родословных таблиц с помощью принятых в генетике символов, позволяет выявить наследственный характер изучаемого признака или болезни и установить тип наследования (доминантный, рецессивный, сцепленный с полом). Доминантные признаки и болезни наследуются по прямой линии (от родителей к детям, из потомства в потомство и проявляются как у гомозигот так и у гетерозигот); рецессивные - не по прямой линии, с перерывами, проявляются только в гомозиготном состоянии.

Близнецовый метод (сопоставление внутрипарной конкордантности - идентичности признаков или форм патологии у одно- и двуяйцевых близнецов, живущих в одинаковых и разных условиях среды) позволяет выявить относительную роль наследственности и среды в развитии анализируемого патологического явления. Высокая конкордантность однояйцевых близнецов, живущих в разных условиях, по изучаемому признаку свидетельствует в пользу его наследственной природы. О решающем значении в развитии той или иной конкретной формы патологии факторов окружающей среды говорит высокая конкордантность разнояйцевых близнецов, особенно живущих в одинаковых условиях.

Демографический (статистический) метод основан на статистическом анализе заболеваемости изолятов - группы людей (не менее 50 человек), которые в силу географических условий, религиозных или племенных традиций вынуждены часто вступать в близкородственные браки. Последние значительно увеличивают вероятность встречи двух одинаковых патологических рецессивных генов и рождения детей, гомозиготных по данному признаку. Вредность браков между близкими родственниками проявляется в большей частоте возникновения рецессивных форм патологии, преждевременных родов, числа мертворождений и ранней детской смертности, поскольку летальные и полулетальные гены, детерминирующие эти явления, также относятся к категории рецессивных.

Кариологический или цитогенетический метод - метод изучения кариотипа (структурной организации ядра, характеризующейся количеством и строением хромосом) в делящихся клетках пациента позволяет выявить и определить характер хромосомных болезней, в основе которых лежат генные мутации и хромосомные абберации.

Метод исследования полового хроматина (телец Барра) в лейкоцитах и эпителии больного также позволяет выявлять больных с хромосомными заболеваниями.

Половой хроматин или хроматиновое тельце, находится под оболочкой ядра, в нейтрофилах по форме напоминает барабанную палочку, образован неактивной, находящейся в состоянии спирализации Х-хромосомой. В норме один половой хроматин обнаруживается только в клетках женщин, поскольку у них 2 Х-хромосомы: одна активная и одна в состоянии спирализации. Выявление полового хроматина в клетках мужского организма, равно как увеличение числа или отсутствие полового хроматина в клетках женского организма позволяет, наряду с результатами кариологического метода исследования, определить виды хромосомных болезней, связанных с изменением числа половых хромосом (синдром Клайнфельтера, трисомия-Х, синдром Шерешевского-Тернера и др.).

Выявлению ряда серьезных наследственных болезней способствует биохимический метод, основанный на определении биохимических отличий в составе мочи, крови. Так, обнаружение в эритроцитах крови больного НвS позволяет диагностировать у него серповидно-клеточную анемию, определение в моче феникпировиноградной кислоты используется для диагностики фенилкетонурии.

Изучению природы и закономерностей развития наследственных форм патологии способствует и экспериментальный метод исследования, для чего выявляют и создают условия для размножения животных с различного рода наследственными дефектами, аналогичными тем, которые присущи человеку. Собаки болеют гемофилией, у кроликов встречается ахондроплазия, у мышей гипофизарная карликовость, ожирение и т.д.

1.5 Этиология наследственных форм патологии

Причинами возникновения наследственных болезней и аномалий развития являются факторы, способные изменить качественную или количественную характеристику генотипа (структуру отдельных генов, хромосом, их число), то есть вызвать мутации. Такого рода факторы называют мутагенами. Мутагены классифицируют на экзогенные и эндогенные. Экзогенные мутагены могут быть химической, физической и биологической природы. К химическим экзогенным мутагенам относятся многие вещества промышленного производства (бензпирен, альдегиды, кетоны, эпоксид, бензол, асбест, фенол, формалин, ксилол и др.), пестициды. Выраженной мутагенной активностью обладает алкоголь. В клетках крови алкоголиков число дефектов в генетическом аппарате встречаются в 12-16 раз чаще, чем у непьющих или мало пьющих людей. Намного чаще в семьях алкоголиков рождаются дети с синдромами Дауна, Клайнфельтера, Патау, Эдвардса и другими хромосомными болезнями. Мутагенные свойства присущи и некоторым лекарственным препаратам (цитостатикам, акрихину, клофелину, соединениям ртути и др.), веществам, применяемым с пищей (сильный мутаген гидразин содержится в больших количествах в съедобных грибах, эстрагон и пиперин в черном перце; множество веществ, обладающих генотоксическими свойствами, образуется при кулинарной обработке жира и т.д.). Значительный генетический риск возникает при длительном употреблении человеком молока и мяса животных, в кормах которых преобладают травы, содержащие много мутагенов (например, люпин). Группу экзогенных физических мутагенов составляют все виды ионизирующей радиации (α-, β-, γ-, рентгеновские лучи), ультрафиолетовое излучение. Продуцентами биологических экзогенных мутагенов являются вирусы кори, краснухи, гепатита.

Эндогенные мутагены также могут быть химической (Н2О2, перекиси липидов, свободные радикалы) и физической (К40, С14, родон) природы.

Различают также истинные и косвенные мутагены. К числу последних относятся соединения, которые сами в обычном состоянии не оказывают повреждающего действия на генетический аппарат, однако, попав в организм, в процессе метаболизма приобретают мутагенные свойства. Например, некоторые широко распространенные азотсодержащие вещества, (нитраты азотистых удобрений), преобразуются в организме в весьма активные мутагены и канцерогены (нитриты).

Роль дополнительных условий в этиологии наследственных заболеваний в одних случаях весьма существенна (если развитие наследственной болезни, клиническое ее проявление сопряжено с действием определенных «проявляющих» факторов среды), в других менее значима, ограничивается лишь влиянием на экспрессивность болезни, не связанной с действием каких-либо специфических факторов среды.

1.6 Общие закономерности патогенеза наследственных болезней

Инициальным звеном патогенеза наследственных болезней являются мутации - внезапное скачкообразное изменение наследственности, обусловленное изменением структуры гена, хромосом или их числа, то есть характера или объема наследственной информации.

С учетом различных критериев предложено несколько классификаций мутаций. Согласно одной из них различают спонтанные и индуцированные мутации. Первые возникают в условиях естественного фона окружающей и внутренней среды организма, без каких-либо специальных воздействий. Причиной их может быть внешняя и внутренняя естественная радиация, действие эндогенных химических мутагенов и т.п. Индуцированные мутации вызываются специальным целенаправленным воздействием, например, в условиях эксперимента.

По другой классификации выделяют специфические и неспецифические мутации. Оговоримся, что большинство генотипов не признает наличия специфических мутаций, полагая, что характер мутаций не зависит от качества мутагена, что одинаковые мутации могут быть вызваны разными мутагенами, а один и тот же мутаген может индуцировать разные мутации. Сторонниками существования специфических мутаций являются И.П. Дубинин, Е.Ф. Давыденкова, Н.П. Бочков.

По виду клеток, поврежденных мутацией, различают соматические, возникающие в клетках тела, и гаметные мутации - в половых клетках организма. Последствия тех и других неоднозначны. При соматических мутациях болезнь развивается у носителя мутаций, потомство от такого рода мутации не страдает. Например, точечная мутация или амплификация (умножение) протоонкогена в соматической клетке может послужить началом опухолевого роста у данного организма, но не у его детей. При гаметных мутациях, наоборот, организм-носитель мутации не болеет. Страдает от такой мутации потомство.

По объему, затронутого мутацией, генетического материала мутации делят на генные иди точечные (изменения в пределах одного гена, нарушается последовательность или состав нуклеотидов), хромосомные абберации или перестройки, изменяющие структуру отдельных хромосом, и геномные мутации, характеризующиеся изменением числа хромосом.

Хромосомные абберации, в свою очередь подразделяются на следующие виды:

делеция (нехватка) - вид хромосомной перестройки, при которой выпадают отдельные участки и соответствующие им гены хромосомы. Если последовательность генов в хромосоме изобразить рядом цифр 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8....... 10000, то при делеции участка 3-6 хромосома укорачивается, а последовательность в ней генов меняется (1, 2, 7, 8...... 10000). Примерами врожденной патологии, связанной с делецией является синдром «кошачьего крика», в основе которого лежит делеция сегмента р1 - p-eг (короткого плеча) 5-ой хромосомы. Болезнь проявляется рядом дефектов развития: лунообразное лицо, антимонголоидный разрез глаз, микроцефалия, вялый надгортанник, своеобразное расположение голосовых связок, в результате чего плач ребенка напоминает крик кошки. С делецией от одной до четырех копий Нв - генов связано развитие одной из форм наследственных гемоглобинопатий - α-талассемии (см. раздел «Патофизиология системы крови»);

дупликация - вид хромосомной перестройки, при которой участок хромосомы и соответствующий блок генов удваивается. При принятой выше нумерации генов в хромосоме и дупликации на уровне 3-6 генов последовательность генов в такой хромосоме будет выглядеть следующим образом - 1, 2, 3, 4, 5, 6, 3, 4, 5, 6, 7, 8 - 10000. Сегодня известны различные варианты дупликаций (частичные трисомии) практически для всех аутосом. Встречаются они сравнительно редко.

инверсия - вид хромосомной перестройки, при которой участок хромосомы (например, на уровне генов 3-6) поворачивается на 180° - 1, 2, 6, 5, 4, 3, 7, 8 .... 10000;

транслокация - вид хромосомной перестройки, характеризующийся перемещением участка хромосомы на другое место той же или другой хромосомы. В последнем случае гены транслоцированного участка попадают в другую группу сцепления, другое окружение, что может способствовать активации «молчавших» генов или, наоборот, подавлять активность в норме «работающих» генов. Примерами серьезной патологии, в основе которой лежат явления транслокации в соматических клетках, могут быть лимфома Беркитта (реципрокная транслокация между 8-й и 14-ой хромосомами), миелоцитарный лейкоз - реципрокная транслокация между 9-й и 22-ой хромосомами (подробнее см. в разделе «Опухоли»).

Заключительным звеном патогенеза наследственных болезней является реализация действия аномального гена (генов). Различают 3 основных ее варианта:

. Если аномальный ген утратил код программы синтеза структурного или функционально важного белка нарушается синтез соответствующих информационной РНК и белка. В отсутствии или при недостаточном количестве такого белка нарушаются процессы, в осуществлении которых на определенном этапе данному белку принадлежит ключевая роль. Так, нарушение синтеза антигемофильного глобулина А (фактора VIII), В (фактора IX), плазменного предшественника тромбопластина (фактора XI), которым принадлежит исключительно важное значение в осуществлении различных этапов внутреннего механизма I фазы свертывания крови, ведет к развитию гемофилии (соответственно: А, В и С). Клинически болезнь проявляется гематомным типом кровоточивости с поражением опорно-двигательного аппарата. Преобладают кровоизлияния в крупные суставы конечностей, обильные кровотечения даже при легких травмах, гематурия. Гемофилия А и В наследуются сцеплено с Х хромосомой, рецессивно. Гемофилия С наследуется по доминантному или полудоминантному типу, аутосомно.

В основе развития гепато-церебральной дистрофии лежит дефицит белка - церрулоплазмина, что сопряжено с увеличением всасывания, нарушением метаболизма и выведения меди, избыточным ее накоплением в тканях. Токсическое действие меди сказывается особенно сильно на состоянии и функции нервной системы и печени (процесс который завершается циррозом). Первые симптомы болезни проявляются в возрасте 10-20 лет, быстро прогрессируют и заканчиваются смертельным исходом. Наследование аутосомно-рецессивное.

. Утрата мутантным геном кода программы синтеза того или иного фермента завершается уменьшением или прекращением его синтеза, дефицитом его в крови и тканях и нарушением катализируемых им процессов. В качестве примеров развития по такому пути наследственных форм патологии можно назвать ряд болезней аминокислотного, углеводного обмена и др. Фенилпировиноградная олигофрения, например, связана с нарушением синтеза фенилаланингидроксилазы, катализирующей в норме превращение потребляемого с пищей фенилаланина в тирозин. Дефицит фермента ведет к избыточному содержанию в крови фенилаланина, многообразным изменениям в обмене тирозина, продукции значительных количеств фенилпировиноградной кислоты, повреждению мозга с развитием микроцефалии и умственной отсталости. Заболевание наследуется аутосомно-рецессивно. Диагноз его может быть поставлен в первые дни после рождения ребенка, еще до проявления выраженных симптомов болезни по обнаружению в моче фенилпировиноградной кислоты и фенил-аланинемии. Ранняя диагностика и своевременно начатое лечение (диета с низким содержанием фенилаланина) позволяет избежать развития болезни, наиболее тяжелого ее проявления - умственной неполноценности.

Отсутствие оксидазы гомогентизиновой кислоты, участвующей в обмене тирозина, ведет к накоплению промежуточного продукта тирозинового обмена - гомогентизиновой кислоты, которая не окисляется в малеилацетоуксусную кислоту, а откладывается в суставах, хрящах, соединительной ткани, вызывая с возрастом (обычно уже после 40 лет) развитие тяжелых артритов. Диагноз и в этом случае может быть поставлен очень рано: на воздухе моча таких детей из-за наличия в ней гомогентизиновой кислоты чернеет. Наследуется аутосомно-рецессивно.

. Нередко в результате мутации формируется ген с патологическим кодом, вследствие чего синтезируется аномальная РНК и аномальный белок с измененными свойствами. Наиболее ярким примером патологии такого типа является серповидно-клеточная анемия, при которой в 6-ом положении β-цепи гемоглобина глутаниновая аминокислота заменена на валин, образуется нестабильный НвS. В восстановленном состоянии растворимость его резко уменьшается, повышается его способность к полимеризации. Образуются кристаллы, нарушающие форму эритроцитов, которые легко гемолизируются, особенно в условиях гипоксии и ацидоза, приводя к развитию анемии. Наследование аутосомно-рециссивное или полудоминантное (более подробные сведения в разделе «Патология системы крови»).

Важным условием для возникновения и реализации действия мутаций является несостоятельность системы репарации ДНК, что может быть детерминировано генетически или развиться в процессе жизни, под влиянием неблагоприятных факторов внешней или внутренней среды организма.

Так, в генотипе здоровых людей есть ген с кодом программы синтеза фермента экзонуклеазы, обеспечивающей «вырезание» пиримидиновых димеров, которые образуются под влиянием ультрафиолетового излучения. Аномалия данного гена, выражающаяся в утрате кода программы синтеза экзонуклеазы, повышает чувствительность кожи к солнечному свету. Под влиянием даже непродолжительной инголяции возникает сухость кожи, хроническое ее воспаление, патологическая пигментация, позже появляются новообразования, подвергающиеся злокачественному перерождению. Две трети больных умирают в возрасте до 15 лет. Заболевание - пигментная ксеродерма - наследуется аутосомно-рецессивно.

Функциональные потенции системы репарации ДНК ослабевают с возрастом.

Определенная роль в патогенезе наследственных форм патологии может принадлежать, по-видимому, стойким нарушениям регуляции генной активности, что, как уже отмечалось, может быть одной из возможных причин проявления наследственной болезни лишь спустя много лет после рождения.

Итак, основные механизмы развития наследственной патологии связаны с:

) мутациями, в результате которых возникает

а) выпадение нормальной наследственной информации,

б) увеличение объема нормальной наследственной информации,

в) замена нормальной наследственной информации на патологическую;

) нарушением репарации поврежденной ДНК;

) стойкими изменениями регуляции генной активности.

1.7 Хромосомные болезни

Особую группу заболеваний, связанных со структурными изменениями в генетическом материале» составляют хромосомные болезни, условно относящиеся к категории наследственных. Дело в том, что в подавляющем большинстве случаев хромосомные болезни не передаются потомству, поскольку их носители чаще всего бывают бесплодными.

Хромосомные болезни обусловлены геномными или хромосомными мутациями, произошедшими в гамете одного из родителей, или в зиготе, сформированной гаметами с нормальным набором хромосом. В первом случае все клетки будущего ребенка будут содержать аномальный хромосомный набор (полная форма хромосомной болезни), во втором - развивается мозаичный организм, лишь часть клеток которого с аномальным набором хромосом (мозаичная форма болезни). Степень выраженности патологических признаков при мозаичной форме болезни слабее, нежели при полной.

Фенотипическую основу хромосомных болезней составляют нарушения раннего эмбриогенеза, вследствие чего болезнь всегда характеризуется множественными пороками развития.

Частота хромосомных нарушений достаточно высока: из каждой 1000 живорожденных младенцев 3-4 имеют хромосомные болезни, у мертворожденных детей они составляют 6%; дисбалансом хромосом обусловлено около 40% спонтанных абортов (Н.П.Бочков, 1984). Количество вариантов хромосомных болезней не столь велико, как можно было бы ожидать теоретически. Дисбаланс, затрагивающий все пары хромосом, вызывает настолько значительные нарушения в организме, что они, как правило, оказываются несовместимыми с жизнью уже на ранних или более поздних этапах эмбриогенеза. Так, моноплоидия не обнаружена ни у новорожденных, ни у абортусов. Описаны редкие случаи триплаидии и тетраплоидии у абортусов и у живорожденных, которые, однако, погибали в первые дни жизни. Чаще встречаются изменения числа или структуры отдельных хромосом. Недостаток генетического материала вызывает более значительные дефекты, чем избыток. Полные моносомии, например, по аутосомам практически не обнаружены. По-видимому такой дисбаланс вызывает летальный исход уже в гаметогенезе или на стадии зиготы и ранней бластулы.

Основа для развития хромосомных болезней, связанных с изменением числа хромосом формируется в гаметогенезе, во время первого или второго мейотических делений или в период дробления оплодотворенной яйцеклетки, чаще всего в результате нерасхождения хромосом. При этом одна из гамет вместо одинарного набора хромосом содержит крайне редко - диплоидный набор всех хромосом, или 2 хромосомы какой-либо из пар хромосом, вторая гамета не содержит ни одной такой хромосомы. При оплодотворении аномальной яйцеклетки сперматозоидом с нормальным набором хромосом или нормальной яйцеклетки аномальным сперматозоидом, реже при сочетании двух гамет, содержащих измененное число хромосом, создают предпосылки для развития хромосомной болезни.

Вероятность такого рода нарушений, а, следовательно, и рождения детей с хромосомными болезнями, нарастает с возрастом родителей, особенно матери. Так, частота нерасхождения 21-ой пары хромосом в 1-м мейотическом делении составляет 80% всех его случаев, из них в 66,2% - у матери и в 13,8% - у отца; суммарный риск иметь ребенка с трисомией по 13-ой, 18-ой, 21-ой хромосоме для женщины в возрасте 45 лет и старше в 60 раз выше риска для женщины 19-24 лет (Н.П. Бочков и др. 1984).

Самой частой хромосомной болезнью является болезнь Дауна. Кариотип больных в 94% состоит из 47 хромосом за счет трисомии по 21 хромосоме. Примерно в 4% случаев отмечается транслокация лишней 21-ой хромосомы в 14-ю или 22-ю, общее число хромосом равно 46. Болезнь характеризуется резкой задержкой и нарушением физического и психического развития ребенка. Такие дети низкорослы, поздно начинают ходить, говорить. Бросаются в глаза внешний вид ребенка (характерная форма головы со скошенным затылком, широкая, глубоко запавшая переносица, монголоидный разрез глаз, открытый рот, неправильный рост зубов, макроглоссия, мышечная гипотония с разболтанностью суставов, брахидактилия, особенно мизинца, поперечная складка на ладони и др.) и выраженная умственная отсталость, иногда до полной идиотии. Нарушения отмечаются во всех системах и органах. Особенно часты пороки развития нервной (в 67%), сердечно-сосудистой (64,7%) системы. Как правило, изменены реакции гуморального и клеточного иммунитета, страдает система репарации поврежденной ДНК. С этим связана повышенная восприимчивость к инфекции, более высокий процент развития злокачественных новообразований, в особенности лейкозов. В большинстве случаев больные бесплодны. Однако, встречаются случаи рождения больной женщиной детей, часть из них страдают той же болезнью.

Второй по частоте (1:5000-7000 родов) патологией обусловленной изменением числа аутосом, является синдром Патау (трисомия 13). Синдром характеризуется тяжелыми пороками головного мозга и лица (дефекты строения костей мозгового и лицевого черепа, головного мозга, глаз; микроцефалия, расщелина верхней губы и неба), полидактилией (чаще - гексодактилия), дефектами перегородок сердца, незавешенным поворотом кишечника, поликистозом почек, пороками развития других органов. 90% детей родившихся с этой патологией, погибают в течение 1-го года жизни.

Третье место (1:7000 рождений) среди полисемии аутосом занимает трисомия 18 (синдром Эдвардса). Основные клинические проявления болезни: многочисленные пороки костной системы (патология строения лицевой части черепа: микрогнатия, эпикант, птоз, гипертелоризм) сердечно-сосудистой (дефекты межжелудочковой перегородки, пороки клапанов легочной артерии, аорты), гипоплазия ногтей, подковообразная почка, крипторхизм у мальчиков. 90% больных погибает на первом году жизни.

Намного чаще встречаются хромосомные болезни, связанные с нерасхождением половых хромосом. Известные варианты гоносомных полисомий приведены в таблице.

Типы гоносомных полисомий, обнаруженных у новорожденных (по Н.П.Бочкову, А.Ф. Захарову, В.И.Иванову, 1984)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Х-полисомия при отсутствии у-хромосомы | Х-полисомии в присутствии одной у-хромосомы | у-полисомия в присутствии одной Х-хромосомы | Полисомия по обеим хромосомам |
| 47 XXX (1,3 : 1000) | 47 ХХУ (1,5 : 1000) | 47 ХУУ (1 : 1000) | 48 ХХУУ + |
| 48 ХХХХ (30 известных случаев) | 48 ХХХУ (редко) | 48 ХУУУ (очень редко) | 49 ХХХУУ (1:25000) |
| 49 ХХХХХ (число случаев не указано) | 49 ХХХХУ (около 100 известных случаев) | 49 ХУУУУ (число случаев не указано) |  |

медицинский генетика наследственный патология

Как следует из таблицы, подавляющее число полисимий по половым хромосомам приходится на трисомии XXX, XXV, XVV.

При трисомии по Х-хромосоме («сверхженщина») клинические признаки болезни нередко отсутствуют или минимальны. Болезнь диагносцируется по обнаружению вместо одного двух телец Барра и по кариотипу 47,XXX. В других случаях у больных отмечается гипоплазия яичников, матки, бесплодие, различные степени умственной неполноценности. Увеличение в кариотипе числа Х-хромосом увеличивает проявление умственной отсталости. Такие женщины чаще, чем в общей популяции страдают шизофренией.

Варианты полисомий с участием У-хромосом более многочислены и многообразны. Наиболее частый из них - синдром Клайнфельтера - обусловлен увеличением общего числа хромосом до 47 за счет Х-хромосомы. Больной мужчина (наличие У-хромосомы доминирует при любом количестве Х-хромосом) отличается высоким ростом, женским типом строения скелета, инертностью и умственной отсталостью. Генетический дисбаланс обычно начинает проявляться в период полового созревания, недоразвитием мужских половых признаков. Яички уменьшены в размерах, наблюдается аспермия или олигоспермия, часто гинекомастия. Надежным диагностическим признаком синдрома служит обнаружение в клетках мужского организма полового хроматина. Синдром сверхклайн-фельтера (ХХХУ, два тельца Барра), характеризуется большей выраженностью названных признаков, умственная несостоятельность достигает степени идиотии.

Обладатель кариотипа 47, ХУУ - «супер мужчина» отличается импульсивным поведением с выраженными элементами агрессивности. Большое число таких индивидов выявляется среди заключенных.

Гоносомная моносомия встречается намного реже, чем полисомия, и ограничивается лишь моносомией Х (синдром Шерешевского-Тернера). Кариотип состоит из 45 хромосом, половой хроматин отсутствует. Больные (женщины) отличаются низким ростом, короткой шеей, шейными боковыми кожными складками. Характерны лимфатический отек стоп, слабое развитие половых признаков, отсутствие гонад, гипоплазия матки и фолопиевых труб, первичная аменорея. Такие женщины бесплодны. Умственная способность, как правило, не страдает.

Случаев моносомии У не выявлено. По-видимому отсутствие Х-хро-мосомы несовместимо с жизнью и особи типа «ОУ» гибнут на ранних этапах эмбриогенеза.

Хромосомные болезни, обусловленные структурными изменениями хромосом, встречаются реже и, как правило, приводят к более тяжелым последствиям: спонтанным абортам, недоношенности, мертворождению, ранней детской смертности.

1.8 Фенокопии

Фенокопиями называют формы патологии, формирующиеся в период эмбриогенеза под влиянием факторов внешней среды, не связанные с изменением в генетическом аппарате, но по основным проявлениям сходные с наследственными формами патологии.

Причинами фенокопий могут быть:

кислородное голодание плода, длительное воздействие которого чревато поражением Ц.Н.С.;

инфекционные заболевания беременной женщины, особенно в ранний период беременности. Крайне опасны такие инфекции как токеоплазмоз, краснуха, сифилис и др., вызывающие в значительном проценте случаев (до 60-70%) тяжелые уродства (микроцефалию, гидроцефалию, аномалию глаз, глухонемоту, расщелину мягкого неба и др.);

эндокринные нарушения в организме беременной женщины, до 2-2,5 раз и более увеличивающие вероятность различного рода отклонений у будущего ребенка;

психическая травма и эмоциональные перенапряжения женщины в период беременности;

лекарственные препараты, обладающие цитотоксическим или антиметаболическим действием. В свое время весь мир потрясли тяжелые последствия применения беременными широко разрекламированного снотворного - талидамида (десятки тысяч детей с тяжелыми формами уродств и пороков развития;

недостаток в пище женщины микроэлементов (железа, кобальта, меди), витаминов (С, Е, В1, РР и др.);

алкоголизм родителей (для сравнения: нарушение интеллекта, пороки развития у детей непьющих родителей составляют около 2%, у умеренно пьющих - до 9%, у сильно пьющих - порядка 74%);

неграмотное использование контрацептивов, а также применение различного рода средств для прерывания беременности.

1.9 Принципы профилактики наследственной патологии и фенокопий

Принципы профилактики наследственных форм патологии и фенокопий коротко сводятся к следующим основным положениям:

. Охрана окружающей среды от загрязнения ее мутагенами и создание условий, ограничивающих (лучше - предотвращающих) их попадание в организм человека.

. Предотвращение негативных последствий действия на организм мутагенов.

. Грамотное, хорошо налаженное генетическое консультирование людей, собирающихся вступить в брак или готовящиеся к деторождению с определением возможного риска рождения больного ребенка. Это особенно важно в тех случаях, когда хотя бы один из родителей или их близких страдают (страдали) наследственными болезнями или имели уродства и другие аномалии развития.

. Избегание близкородственных браков и разъяснение населению вредности брака между близкими родственниками.

. Здоровый образ жизни.

. Следование рекомендации - иметь детей в молодом возрасте.

. Охрана здоровья беременной женщины.

. Избегание криминальных абортов и применения средств для прерывания беременности.

На двух первых из названных положений остановимся подробнее.

Сегодня предлагается 3 пути борьбы с загрязнением окружающей среды, мутагенными агентами и ограничения степени вредного их воздействия на организм:

а) технологический - перевод промышленного производства на замкнутые циклы (безотходное производство) - наиболее радикальный, но крайне дорогостоящий, практически недостижимый путь (в условиях интенсивного транспорта) мутагенов и незастрахованности от возможных аварий, последствия которых иногда оказываются катастрофическими (пример - авария на ЧАЭС);

б) компонентный - предполагающий выявление мутагенов среды и их изъятие, - тоже весьма заманчивый, неимоверно дорогой и ограниченный для реализации путь уже хотя бы потому, что отказаться от использования многих мутагенов человечество сегодня не в состоянии (от использования рентгеновских лучей, радиоизотопов, цитостатиков, других лекарств и диагностических процедур с побочным мутагенным эффектом - в медицине; от применения пестицидов в сельском хозяйстве, некоторых химических соединений в металлургии, химическом и коксохимическом производстве и т.п.;

в) компенсационный - рассчитанный на снижение вероятности частоты мутаций за счет повышения устойчивости генетического аппарата к мутагенным воздействиям и устранение уже возникших мутаций, - наиболее перспективный, чаще всего используемый путь борьбы с последствиями загрязнения среды.

Процесс подавления спонтанных и индуцированных мутаций называется антимутагенезом, а вещества, обладающие такими свойствами, - антимутагена-ми. К числу антимутагенов относятся соединения:

) нейтрализующие мутаген до его реакции с молекулой ДНК

) снимающие повреждение молекулы ДНК, вызванные мутагеном, или повышающие ее устойчивость к ним

) препятствующие превращению в организме косвенных мутагенов в истинные.

Сегодня известно около 200 природных и синтетических соединений, обладающих всеми или частью из перечисленных свойств. Это некоторые аминокислоты (аргинин, гистидин, метионин и др.), ферменты (пероксидаза, НАДФ-оксидаза, каталазы, глутаминпероксидазы и др.), ряд лекарственных средств (сульфаниламиды, интерферон, антиоксиданты и др.). Высокой антимутагенной активностью обладают витамины Е, С, А, К. Первые два из них относятся к числу универсальных антимутагенов, блокирующие различные звенья мутагенеза: повышают активность ферментов, обезвреживающих мутагены, подавляют процесс превращения косвенных мутагенов в истинные, предохраняют ДНК от повреждающего действа мутагенов, подавляют активность свободных радикалов, активируют процесс репарации ДНК, т.е. повышают ее устойчивость к генотоксическим влияниям (Алекперов У.К., 1989). Выраженные антимутагенные свойства присущи многим овощам и фруктам. Особенно сильно они проявляются у капусты, яблок, мяты, зеленого перца, ананаса, баклажанов, винограда. Многократно (от 4 до 11 раз) снижается токсический эффект мутагенов в эксперименте. Вот почему правильное сбалансированное, богатое фруктами и овощами питание может быть одним из действенных средств индивидуальной профилактики генотоксического эффекта факторов окружающей среды.

1.10 Принципы лечения наследственных болезней и дефектов развития

Для лечения наследственных болезней, как и при лечении заболеваний ненаследственной природы (инфекционных, алиментарных, обменного характера и других) применяется симптоматическое, патогенетическое, этиологическое лечение с использованием всех видов терапевтического воздействия: от применения лекарств, диетотерапии физио-, бальнео- климатотерапии до хирургического вмешательства.

Наиболее часто применяется симптоматическое лечение (в отличие от ненаследственных форм патологии, при которых данный метод используется обычно лишь как вспомогательное средство). Для многих наследственных болезней симптоматическое лечение является единственным. Особенно часто используется лекарственная терапия: анальгетики при наследственных формах мигрени; пилокарпин при глаукоме; специальные, снимающие зуд и боль, мази при многих кожных заболеваниях; муколитические (разжижающие слизь) средства в сочетании с антибиотиками при муковисцидозе, главным и наиболее тягостным проявлением одной из форм которого является обильное образование очень густой и вязкой слизи в протоках экзокринных желез бронхов.

Патогенетическое лечение, рассчитанное на прерывание патологической цепи патогенеза болезни, является при наследственных, как и при ненаследственных формах заболеваний наиболее обоснованным и эффективным. Варианты патогенетического лечения при наследственных формах патологии могут быть следующими:

. Коррекция обмена, достигаемая

исключением или ограничением в рационе больного веществ, которые в результате действия мутантного гена и связанного с этим нарушенного обмена превращаются в токсичные для организма (фенилаланина при фенилкетонурии, галактозы при галактоземии и т.д.);

возмещением продукта, выработка которого нарушена в результате мутации гена (введение инсулина при сахарном диабете, антигемофильного глобулина А или В при соответствующих формах гемофилии, тиреоидных гормонов при гипофункции щитовидной железы и т.д.);

освобождением от продуктов обмена, усиленно накапливающихся в организме (назначение препаратов БАЛ, унитод, Д-пеницилламина, способствующих выведению меди; при гепато-церебральной дистрофии; лекарств, обеспечивающих выведение солей мочевой кислоты при подагре; в ряде случаев прибегают к использованию сорбционных методов детоксикации);

метаболической ингибицией (аллопуринод, например, применяется при подагре для угнетения синтеза ксантиноксидазы и уменьшения таким образом концентрации мочевой кислоты).

. Добавление к рациону больного определенных веществ, компенсирующих нарушение их синтеза.

. Исключение лекарств, употребление которых провоцирует обострение наследственной болезни (например, противомалярийных препаратов при недостаточности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы).

Существенное место в лечении наследственных форм патологии занимает хирургическое лечение, которое в одних случаях может расцениваться как симптоматическое (коррегирующая операция при расщелине верхней губы), в других - как патогенетическое (удаление опухоли при ретинобластоме, полипов толстого кишечника, устранение дефектов перегородок сердца, трансплантация почки при их поликистозе и др.).

Этиологическое лечение наследственных заболеваний предполагает серьезное «маневрирование» с генетическим материалом (пересадку гена, выключение мутантного гена, вызывание обратных мутаций, превращающих патологический ген в его нормальную аллель и т.п.). Пока генной инженерией занимаются в экспериментальных исследованиях. До применения ее в клинических условиях требуется решение еще очень многих сложных вопросов, в том числе и этического плана.

Список использованных источников

Зайко Н.Н. Патологическая физиология. - Элиста АОЗГ “Эсен”, 1994. - 549 с.

Литвицкий П.Ф. Патофизиология. Курс лекций. - М.: Медицина, 1995. - 745 с.

Зайко Н.Н., Быць В.Ю. Патологическая физиология. - Киев “Логос”. 1996. - 647 с.